

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60705

Patent dodatkowy
do patentu _____

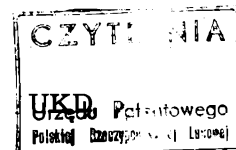
Zgłoszono: 01. XII. 1966 (P 117 761)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20. X. 1970

Kl. 12 q, 32/01

MKP C 07 c, 91/34



Współtwórcy wynalazku: Otto Thoma, Herbert Köppe, Gerhard Ludwig,
Anton Mentrup, Karl Zeile

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n. Renem (Niemiec-
ka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych 1-fenoksy-2-aminoalkanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1-fenoksy-2-aminoalkanów o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, a R_3 grupę cyjanową lub grupę 3,4-metylenodwuoksy przy czym atom węgla związany z grupą aminową jest asymetryczny oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych. Nowe związki działają hamująco na apetyt.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze 2, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom wodoru lub kation, korzystnie jon metalu alkalicznego, z związkiem o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę o wzorze 4, w którym X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, na przykład atom chlorowca jak chlor lub brom, a R_2 ma wyżej podane znaczenie, albo Z oznacza grupę o wzorze 5, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a korzystnie oznacza atom wodoru.

Substancje wyjściowe o wzorze 3 wytwarza się sposobami znanymi na przykład z brytyjskiego opisu patentowego nr 765849 lub z wydawnictwa „Houben Weyl” nakład 4 (1958) tom XI/2 strony 228—230.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na tym, że związki o wzorze 6, w którym R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a Y

2

oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, grupę OH lub NH_2 , traktuje się środkami redukującymi. W przypadku stosowania jako substancji wyjściowej związku o wzorze 6, w którym R_3 oznacza grupę cyjanową, jako środki redukujące stosuje się korzystnie proste lub kompleksowe wodoroki metali. W przypadku stosowania jako substancji wyjściowej związku o wzorze 6 podstawionego grupą 3,4-metylenodwuoksy, jako środek redukujący stosuje się również katalitycznie zaktywowany wodór.

Substancje wyjściowe o wzorze 6 otrzymuje się na drodze reakcji amoniaku, hydroksyloaminy lub hydrazyny z odpowiednio podstawionymi 1-fenoksy-2-ketoalkanami, otrzymanymi przez reakcję fenolanów o wzorze 2 z 1-chlorowco-2-ketoalkanami o odpowiedniej długości łańcucha. Reakcje amoniaku, hydroksyloaminy lub hydrazyny z podstawionymi 1-fenoksy-2-ketoalkanami przy zastosowaniu warunków redukujących można prowadzić dalej aż do otrzymania związków o wzorze 1.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na odszczepieniu jednej jednowartościowej, dwóch jednowartościowych lub jednej dwuwartościowej łatwo odszczepialnej grupy ochronnej od związków o wzorze 7, w którym R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza drugorzędową grupę aminową, podstawioną jedną jednowartościową grupą ochronną lub trzeciorzędową grupą aminową podstawioną dwiema jednowar-

tościowymi grupami ochronnymi, jedną dwuwartościową grupą ochronną albo jedną jednowartościową grupą ochronną i rodnikiem alkilowym zawierającym 1—4 atomów węgla.

Jako grupy ochronne stosuje się na przykład grupę benzyłową, ftaloilową, toluenosulfonyłową lub formylową. Odszczepianie prowadzi się w zależności od rodzaju grupy ochronnej drogą hydrolyzy lub redukcji. Na przykład w przypadku grupy ftaloilowej odszczepianie prowadzi się za pomocą wodzianu hydrazyny. Odszczepianie w przypadku związków o wzorze 7, w którym R_3 oznacza grupę cyjanową, należy prowadzić w szczególnie łagodnych warunkach.

Związki o wzorze 7 wytwarza się na drodze reakcji fenolanu o wzorze 2 z 1-chlorowco-2-aminoalkanem, podstawionym przy grupie aminowej grupami ochronnymi.

Związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, otrzymuje się również przez alkilowanie związków o wzorze 9, w którym R_1 i R_3 mają znaczenie wyżej podane. Alkilowanie prowadzi się w znany sposób, na przykład za pomocą halogenków alkilowych lub dwuazoalkanów.

Związki o wzorze 1 w którym R_3 oznacza grupę cyjanową otrzymuje się poza tym jeszcze ze związku o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza dający się przeprowadzić znanymi sposobami w grupę cyjanową podstawnik, taki jak grupa karbonamidowa lub atom chlorowca. Grupę karbonamidową przeprowadza się w grupę cyjanową przez odszczepienie wody, podczas gdy atom chlorowca przez traktowanie związku wyjściowego o wzorze 8 cyjankiem miedziowym w obecności polarnego organicznego rozpuszczalnika, jak pirydyna, dwumetyloformamid lub N-metylopirolidon.

Związki o wzorze 1 mają asymetryczny atom węgla i z tej przyczyny występują jako recematy, jak również w postaci optycznie czynnej. Recematy rozszczepia się na antypody optyczne w znany sposób, na przykład za pomocą kwasu D-3-bromokamfeno-6-sulfonowego lub dwubenzilo-D-winowego, lub też stosuje się optycznie czynną substancję wyjściową.

Wytwarzane sposobem według wynalazku 1-fenoksy-2-aminoalkany o wzorze 1 przeprowadza się w znany sposób w ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne. W tym celu stosuje się na przykład kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, maleinowy, octowy, szczawiowy, mlekowy, winowy, bursztynowy lub metanosulfonowy.

Związki o wzorze 1 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne mają cenne właściwości lecznicze. Odznaczają się one szczególnie działaniem hamującym apetyt. W przeciwieństwie do związków znanych z brytyjskiego opisu patentowego nr 1 014 348, nie wywierają one prawie żadnego działania pobudzającego na centralny układ nerwowy, co jest szczególnie cenne w przypadku środków działających hamująco na apetyt. Szczególnie korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę cyjanową zwłaszcza 1-/4'-cyjanofenoksy-2-amino-

propan, 1-/4'-cyjano/-fenoksy-2-etyloaminopropan, 1-/4'-cyjano/-fenoksy-2-propyloaminopropan, oraz 1-/4'-cyjano/-fenoksy-2-izopropyloaminopropan względnie farmaceutycznie dopuszczane sole addycyjne tych związków.

Jako jednorazową dawkę związków wytworzonych sposobem według wynalazku względnie ich soli addycyjnych, stosuje się 10—250 mg, korzystnie 20—100 mg, przy czym można stosować je same lub zmieszane z innymi farmakologicznie czynnymi substancjami, na przykład z fenotiazyną, środkami przeczyszczającymi lub uspakajającymi. Można również stosować kombinacje różnych substancji o wzorze 1.

Leki do podawania doustnego, zawierające substancje czynne otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się w postaci na przykład tabletek, drażetek, proszków, roztworów lub w innych postaciach, stosując środki pomocnicze nadające się do podawania doustnego, zwłaszcza środki powlekające, wiążące, zwiększające poślizg, zagęszczające i/lub rozcieńczające.

Sposób według wynalazku objaśniono w niżej podanych przykładach, które jednak nie ograniczają zakresu wynalazku.

Przykład I. Chlorowodorek 1-/3',4'-metylenodwuoksyfenoksy/-2-aminopropanu.

1,5 g /0,05 mola/ oksymu 1-/3',4'-metylenodwuoksyfenoksy/-acetonu rozpuszcza się w 100 ml metanolu i uwodarnia w temperaturze 40°C pod ciśnieniem 5 atmosfer nad niklem Raney'a. Po zaabsorbowaniu wyliczonej teoretycznie ilości wodoru oddziela się katalizator, a rozpuszczalnik oddestylowuje w próżni. Oleistą pozostałość zadaje się eterowym roztworem kwasu solnego i odsadza wytrącający się chlorowodorek 1-/3',4'-metylenodwuoksyfenoksy/-2-aminopropanu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru otrzymuje się 7,5 g chlorowodoru 1-/3',4'-metylenodwuoksyfenoksy/-2-aminopropanu o temperaturze topnienia 197—198°C.

Przykład II. Chlorowodorek 1-/4'-cyjanofenoksy/-2-izopropyloaminopropanu.

8,75 g (0,05 mola) p-cyjanofenoksyacetonu rozpuszcza się w 50 ml absolutnego etanolu, dodaje 9 g (0,15 mola) izopropyloaminy chłodząc wodą o temperaturze lodu, po czym miesza w ciągu jednej godziny w temperaturze pokojowej. Następnie wkrapla się mieszając w ciągu 20 minut 1,2 g wodoru sodowoborowego rozpuszczonego w 40 ml absolutnego etanolu, po czym ogrzewa w ciągu jednej godziny do temperatury 40—50°C. Ochłodzony roztwór zadaje się następnie, stale chłodząc, kwasem solnym aż do reakcji obojętnej, po czym etanol oddestylowuje w próżni. Pozostałość ekstrahuje się eterem, fazę wodną zadaje amoniakiem i ponownie ekstrahuje eterem. Wysuszony roztwór eterowy odparowuje się następnie na łaźni wodnej. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu, zadaje eterowym roztworem kwasu solnego, a wytrącający się osad przekrystalizowuje z etanolu i eteru. Otrzymuje się 4,6 g chlorowodoru 1-/4'-cyjanofenoksy/-2-izopropyloaminopropanu o temperaturze topnienia 180—182°C.

Przykład III. Chlorowodorek 1-/4'-cyjanofenoksy/-2-etyloaminopropanu.

26,25 g (0,15 mola) p-cyjanofenoksyacetonu rozpuszcza się w 15 ml etanolu. Następnie dodaje się chłodząc i mieszając 22,5 g (0,5 mola) etyloaminy. Po jednogodzinnym mieszaniu w temperaturze 20°C wkrapla się w ciągu 1 godziny 3,8 g (0,1 mola) wodoru sodowoborowego rozpuszczonego w 100 ml etanolu, po czym podgrzewa w ciągu 1 godziny do temperatury 40–50° i chłodząc, zobojętnia za pomocą kwasu solnego. Etanol oddestylowuje się w próżni. Pozostałość zadaje się amoniakiem, wytrząsa z eterem, a roztwór eterowy przemywa i suszy. Po oddestylowaniu eteru pozostałość rozpuszcza się w etanolu i zadaje eterowym roztworem kwasu solnego. Przekryształizowany z etanolu i eteru chlorowodorek 1-/4'-cyjanofenoksy/-2-etyloaminopropanu w ilości 25,8 g topnieje w temperaturze 147–149°C.

Przykład IV. Chlorowodorek 1-/2-cyjanofenoksy/-2-etyloaminopropanu.

8,75 g (0,05 mola) 2-cyjanofenoksyacetonu rozpuszcza się w 75 ml metanolu, dodaje 13 ml etyloaminy i miesza w ciągu dwóch godzin w temperaturze pokojowej. Następnie wkrapla się w ciągu 15 minut w temperaturze 15–20°C 1,2 g NaBH_4 rozpuszczonego w 50 ml metanolu, po czym ogrzewa się w czasie 30 minut do temperatury 45–50°C. Ochłodzony roztwór zakwasza się ciągle chłodząc kwasem solnym, po czym zagęszcza w wyparce rotacyjnej. Pozostałość wstrząsa się z 75 ml wody i 50 ml eteru, a fazę wodną po oddzieleniu ekstrahuje ponownie eterem. Następnie alkalizuje się za pomocą NaOH , wytrącającą się zasadę wprowadza się do eteru, po czym roztwór eterowy przemywa się środkiem zobojętniającym. Po wysuszeniu roztwór zagęszcza się z MgSO_4 , pozostałość rozpuszcza w acetonitrylu i zadaje eterowym roztworem kwasu solnego. Po ochłodzeniu wykrystalizowuje chlorowodorek, który dosącza się, po czym przemywa zimnym acetonitrylem i następnie eterem. Otrzymuje się 5,2 g chlorowodoru 1-/2-cyjanofenoksy/-2-etyloaminopropanu o temperaturze topnienia 182–183°C.

Przykład V. Chlorowodorek 1-/2-cyjanofenoksy/-2-izopropiloaminopropanu.

Analogicznie jak w przykładzie IV 8,75 g (0,05 mola) 2-cyjanofenoksyacetonu rozpuszcza się w metanolu i zadaje 8,85 g (0,15 mola) izopropiloaminy. Również w ten sam sposób przeprowadza się redukcję za pomocą NaBH_4 . Przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru przeprowadza się zasadową pozostałość w chlorowodorek. Otrzymuje się 4 g chlorowodoru 1-/2-cyjanofenoksy/-2-izopropiloaminopropanu o temperaturze topnienia 188–190°C.

Przykład VI. Chlorowodorek 1-/2-cyjanofenoksy/-2-propiloaminopropanu.

8,75 g (0,05 mola) rozpuszczonego w etanolu 2-cyjanofenoksyacetonu poddaje się reakcji z 8,85 g (0,15 mola) propiloaminy i redukuje za pomocą

NaBH_4 analogicznie jak w przykładzie IV. Po przeróbce i wytrąceniu w postaci chlorowodoru przekryształizowuje się z etanolu z dodatkiem eteru. Wyodrębnia się 2,8 g chlorowodoru 1-/2-cyjanofenoksy/-2-propiloaminopropanu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 152–153°C.

Przykład VII. Chlorowodorek 1-/3-cyjanofenoksy/-2-izopropiloaminopropanu.

8,75 g (0,05 mola) 3-cyjanofenoksyacetonu rozpuszcza się w 75 ml etanolu i poddaje reakcji z 12 ml izopropiloaminy analogicznie jak w przykładzie IV, po czym redukuje za pomocą NaBH_4 . Po wyodrębnieniu zasady otrzymuje się w znany sposób chlorowodorek, który przekryształizowuje się z etanolu, stosując dodatek eteru. Otrzymuje się 6,6 g chlorowodoru 1-/3-cyjanofenoksy/-2-izopropiloaminopropanu w postaci krystalicznej substancji o temperaturze topnienia 204–206°C.

Przykład VIII. Chlorowodorek 1-/3-cyjanofenoksy/-2-metyloaminopropanu.

13,1 g (0,075 mola) 3-cyjanofenoksyacetonu rozpuszcza się w etanolu analogicznie jak w przykładzie IV, zadaje 15 ml metyloaminy, po czym redukuje za pomocą NaBH_4 . Oleistą zasadę w roztworze etanolowym zadaje się eterowym roztworem chlorowodoru, przy czym wytrąca się krystaliczny chlorowodorek. Dodając eter, przekryształizowuje się z etanolu 11,4 g chlorowodoru 1-/3-cyjanofenoksy/-2-metyloaminopropanu o temperaturze topnienia 191–192°C.

Przykład IX. Chlorowodorek 1-/2-cyjanofenoksy/-2-metyloaminopropanu.

13,1 g (0,075 mola) 2-cyjanofenoksyacetonu rozpuszcza się w etanolu i poddaje reakcji z metyloaminą analogicznie jak w przykładzie IV, po czym redukuje za pomocą NaBH_4 . Oleistą zasadę przeprowadza się przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru w chlorowodorek, który przekryształizowuje się z etanolu, dodając eter. Otrzymuje się 4,9 g chlorowodoru 1-/2-cyjanofenoksy/-2-metyloaminopropanu w postaci analitycznie czystej substancji o temperaturze topnienia 173–175°C.

Przykład X. Chlorowodorek 1-/3-cyjanofenoksy/-2-etyloaminopropanu.

8,75 g (0,05 mola) 3-cyjanofenoksyacetonu rozpuszcza się w 100 ml etanolu i poddaje reakcji z etyloaminą analogicznie jak w przykładzie IV, a następnie redukuje za pomocą NaBH_4 . Po przeróbce pozostałą w etanolu zasadę wytrąca się za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru w postaci chlorowodoru. Po przekryształizowaniu otrzymuje się 8,4 g chlorowodoru 1-/3-cyjanofenoksy/-2-etyloaminopropanu o temperaturze topnienia 178–179°C.

Przykład XI. Chlorowodorek 1-/3-cyjanofenoksy/-2-propiloaminopropanu.

8,75 g (0,05 mola) 3-cyjanofenoksyacetonu rozpuszcza się w etanolu i analogicznie jak w przykładzie

dzie IV poddaje reakcji z propyloaminą, a następnie redukuje się pomocą NaBH_4 . Znajdującą się w roztworze etanolowym zasadę przeprowadza się za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru w chlorowodorek. Przez przekrystalizowanie z etanolu, stosując dodatek eteru, otrzymuje się 8,0 g bezbarwnego chlorowodoru 1-/3-cyjanofenoksy-/2-propyloaminopropanu o temperaturze topnienia 155—156°C.

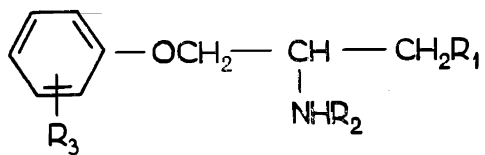
Sposobem według wynalazku wytwarza się również niżej podane związki:

R_1	R_2	R_3	Temperatura topnienia chlorowodoru
H	CH_3	3,4—O—CH ₂ —O—	150—152
H	C_2H_5	3,4—O—CH ₂ —O—	174
H	C_3H_7	3,4—O—CH ₂ —O—	126—128
H	iC_3H_7	3,4—O—CH ₂ —O—	149—150
H	CH_3	4—CN	134—137
H	C_3H_7	4—CN	137—139

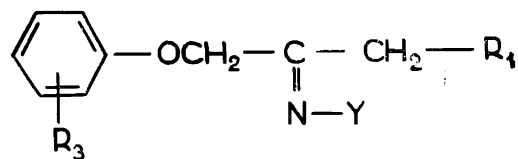
Zastrzeżenia patentowe

Sposób wytwarzania nowych 1-fenoksy-2-aminoalkanów o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 — atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, a R_3 — grupę cyjanową lub grupę 3,4-metylenodwuoksy, a atom węgla związany z grupą aminową jest asymetryczny, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie a M oznacza kation, korzystnie jon metalu alkaliczne-

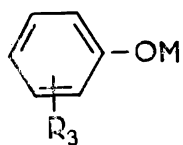
go, poddaje się reakcji z związkiem o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę o wzorze 4, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, jak atom chloru lub bromu, lub Z oznacza grupę o wzorze 5, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a korzystnie oznacza atom wodoru, albo też związek o wzorze 6, w którym R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, grupę OH lub NH_2 , traktuje się środkami redukującymi, albo odszczepia się grupy ochronne od związku o wzorze 7, w którym R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza drugorzędową grupę aminową podstawioną jedną jednowartościową łatwo odszczepialną grupą ochronną lub trzeciorzędową grupę aminową podstawioną dwiema łatwo odszczepialnymi jednowartościowymi grupami ochronnymi, jedną dwuwartościową łatwo odszczepialną grupą ochronną albo jedną jednowartościową łatwo odszczepialną grupą ochronną i rodnikiem alkilowym zawierającym 1—4 atomów węgla, albo związek o wzorze 9, w którym R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, alkiluje się za pomocą znanych środków alkilujących, albo w związku o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza grupę dającą się przeprowadzić w grupę cyjanową, taką jak grupa karbonamidową lub atom chlorowca przeprowadza się tę grupę znany-
nymi sposobami w grupę cyjanową, po czym otrzy-
many związek o wzorze 1 w przypadku, gdy jest
racematem ewentualnie rozdziela się na optycznie
czynne antypody przez działanie optycznie czyn-
nym kwasem i uzyskaną sól rozszczepia przez frak-
cjonowaną krystalizację, i/lub ewentualnie prze-
prowadza w ich farmaceutycznie dopuszczalne so-
le addycyjne z kwasami.



WZÓR 1



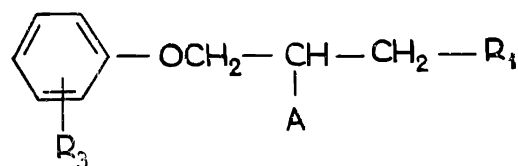
WZÓR 6



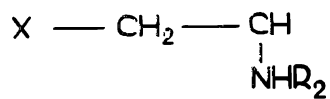
WZÓR 2



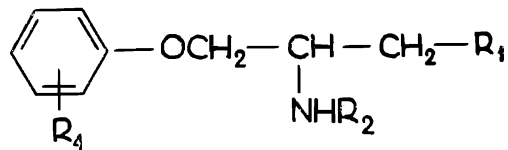
WZÓR 3



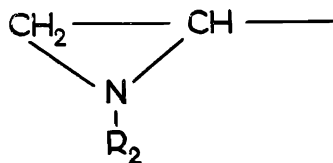
WZÓR 7



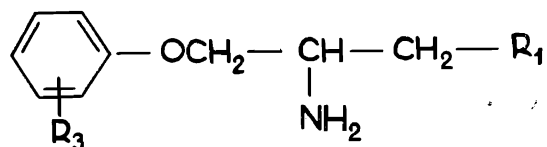
WZÓR 4



WZÓR 8



WZÓR 5



WZÓR 9