

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45123

Kl. 12 q, 2

VEB Arzneimittelwerk Dresden*)

Radebeul, Niemiecka Republika Demokratyczna

Sposób wytwarzania pochodnych czterohydro- β -naftyloaminowych

Patent trwa od dnia 18 marca 1959 r.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych czterohydro- β -naftyloaminowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza resztę alkilową o co najmniej 3 atomach węgla, np. resztę propylową, izopropylową, butylową, allylową albo krotylową albo resztę aryloalkilową, zawierającą co najmniej 8 atomów węgla, jak resztę fenyloetylową, a R_2 oznacza resztę o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 oznacza wodór albo alkil, np. $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-C_4H_9$, przy czym obie grupy mogą zawierać do 12 atomów węgla. Reszty alkilowe R_3 mogą posiadać pierścienie zamknięte i mogą być podstawione tlenem albo azotem, np. reszty piperydylowe, morfolinowe, piperazynowe, n oznacza liczbę 1 lub 2.

Wiadomo, że pierwszorzędowe i drugorzędowe grupy aminowe w układach pierścieniowych można wprowadzać w reakcję z haloidkami dwualkiloaminoalkilowymi, chlorowcoalkilami

oraz chlorowcoalkilami podstawionymi grupami dwualkiloaminokarboksylowymi w organicznych rozpuszczalnikach, jak benzen, toluen albo butanol. Reakcje takie prowadzi się w podwyższonych temperaturach ze środkami kondensującymi, jak sól albo Na_2CO_3 lub też bez tych środków. Tak na przykład angielski opis patentowy 704760 (Chem. Zentralblatt 1955, strona 9394) podaje sposób wytwarzania N,N-dwualkilo-(2-pirydylo)-etylenodwuaminy w toluenie, w temperaturze od 75–90°C (348–363°K), a w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2.670.376 (Chem. Zentralblatt 1955, str. 10571) podano sposób wytwarzania N-naftylo(l)-N-oktylo-N'-dwumetyloetylenodwuaminy w ksylenie za pomocą sodu w temperaturze 105–110° (378–383°K). W innych przypadkach, opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2.700.680 (Chem. Zentralblatt 1956, strona 11508), kondensację prowadzi się w alkoholu n-butylowym za pomocą Na_2CO_3 . Wymienione sposoby odznaczają się tym, że proces przeprowadza się zawsze w fazie jednorodnej.

Nadto znane są związki, które odpowiadają

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Wolfgang Voigtländer i Helmut Wunderlich.

wyżej podanemu wzorowi, w przypadku gdy R_1 oznacza wódór albo resztę metylową lub etylową (Gaz. Chim. It. 80 (1950) str. 281 do 298 i 31 (1951) strony 587—595. Powyższe związki otrzymuje się jednak przez reakcję amin z związkami chlorowcowymi w stosunku molowym 2:1. W procesie tym 1 mol aminy zużyty zostaje zawsze na związanie chlorowcowodoru i jest stracony dla dalszej reakcji. Ponieważ aminy stanowią zwykle najdroższe produkty wyjściowe, trzeba ze względów ekonomicznych stosować metody, w których możliwie 1 mol aminy reaguje z 1 molem związku chlorowcowego.

Wiadomo poza tym z dzieła Houben-Weyl — „Methoden der organischen Chemie“ tom XI/I 1957, str. 26—28, iż przy reakcji amin z chlorowcoalkilami stosuje się ług alkaliczny do wiązania chlorowcowodoru. Ponadto zaznaczono tam, iż przy poddawaniu amin reakcji z alkaloalkoidkami najkorzystniejszymi rozpuszczalnikami są woda i alkohol.

Możliwość stosowania analogicznych, jak wyżej opisano, reakcji a więc reakcji amin z chlorowcoalkilami w obecności ługów alkalicznych w celu wytwarzania produktów, o których mowa w niniejszym wynalazku wydawała się wątpliwa, ponieważ należało się spodziewać, że w tych warunkach grupa aminokarboksylowa ulegnie zmydleniu. W przypadku przemiany związków o ogólnym wzorze 7 nie chodzi o wprowadzenie grupy alkilowej do zwykłej aminy drugorzędowej, lecz o wprowadzenie grupy alkilowej lub alkenylowej do amidu kwasu aminooctowego ewentualnie amidu kwasu aminopropionowego, które są podstawione resztą czterohydronaftylową.

Tego rodzaju aminy nie zachowują się tak jak normalne aminy drugorzędowe, a wykazują właściwości amidów aminokwasów. Wiadomo na przykład, że związki β -alaniny są nietrwałe. Rozkładają się one na aminy pierwszorzędową i odpowiednią pochodną kwasu akrylowego. Ponadto istniała w warunkach reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku obawa zmydlenia grup aminokwasowych lub też o przeamidowania. Także postępowanie odwrotne, a więc reakcja związków o wzorze 3 ze związkami o wzorze 8, nasuwało podobne wątpliwości.

Stwierdzono, iż można jednak wytwarzać wymienione wyżej związki, działając na związki o ogólnym wzorze 3 związkami o ogólnym wzorze 4 albo na związki o ogólnym wzorze 5 związkami o ogólnym wzorze 6, w których R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w dwunormalnym wodnym roztworze ługu, jak ług potasowy, sodowy, wodorotlenek wapniowy lub barowy, chłodząc albo w temperaturze pokojowej lub w temperaturze podwyższonej i mieszając. Reakcję można też prowadzić w organicznych rozpuszczalnikach takich jak butanol, benzen, ksylen i inne, z środkami kondensującymi jak Na , Na_2CO_3 , K_2CO_3 lub bez tych środków, ogrzewając i zachowując stosunek mowy aminy do związku chlorowcowego w przybliżeniu jak 1:1.

Sposób prowadzenia procesu w 2n wodnym roztworze ługu, a więc w fazie jednorodnej, posiada tę zaletę, iż zasadowy produkt końcowy można oddzielić od ługu alkalicznego znajdującego się i tak z początku w nadmiarze. W sposobie według wynalazku zachodzi zatem potrzeba oddestylowania rozpuszczalników. Ponadto reakcja między aminą i związkiem chlorowcowym zachodzi w odpowiednich stosunkach molowych. Nie jest przeto konieczne stosowanie nadmiaru amin do wiązania tworzącego się chlorowcowodoru.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki stanowią produkty wyjściowe do wyrobu środków leczniczych albo stosowane są jako środki lecznicze. Podkreślić należy ich silne działanie sympatykolytyczne, obniżające ciśnienie krwi i oksytocyczne.

W poniższej tabeli porównuje się dwa związki opisane już przedtem przez Marini-Bettolo, Chiaverelli i Bovet (Gaz. Chim. It. 80 (1950), str. 281—298 (1) i (2) z chlorowodorkiem N-czterohydronaftylu-N-allilo- β -alaminodwuetyloaminowym (3) oraz z kilku innymi pochodnymi czterohydro- β -naftyloaminowymi i porównuje farmakologiczne działania tych związków.

Związki te są środkami mniej lub więcej obniżającymi ciśnienie krwi, przy czym związek (3) przewyższa inne, jak to wynika z tabelki. Inne związki (4) i (7) wykazują w stosunku do dotychczas znanych związków również znacznie lepsze działanie.

Z w i ą z e k	DL 50	Efekt obniżenia ciśnienia krwi	Sila działania
(1) chlorowodorek N-czterohydronaftylu-β-alaninodwuamidowy	28	14	0,004
(2) chlorowodorek N-czterohydronaftylu-N-metylo-β-alaninodwumetyloamidowy	21,5	14	0,004
(3) chlorowodorek N-czterohydronaftylu-N-allilo-β-alaninodwumetyloamidowy	23,5	3150	1
(4) chlorowodorek N-czterohydronaftylu-N-allilo-β-alaninodwu-n-butyloamidowy	33,8(x)	420	0,133
(5) chlorowodorek N-czterohydronaftylu-N-allilo-β-alaninodwuzobutyloamidowy	27,3(x)	420	0,133
(6) chlorowodorek N-czterohydronaftylu-N-allilo-β-alaninopiperidylowy	25,3(x)	10	0,003
(7) chlorowodorek N-czterohydronaftylu-N-allilo-β-alaninodwizopropylamidowy	37	600	0,19

W pierwszej kolumnie podano „Dosis-lethalis” 50 na myszach albo szczurach (x) przez iniekcję dożylną w mg/kg.

W drugiej kolumnie obliczono planimetrycznie efekt obniżenia ciśnienia krwi z uwzględnieniem dawkowania. Związek oznaczony cyfrą (3) powoduje przy dawce 0,1 mg/kg dożylnie obniżenia ciśnienia krwi o 70 mm Hg, które wraca do nowej normy dopiero po 45 minutach. W kolumnie trzeciej przyjęto wartość obniżenia ciśnienia dla związku (3) jako 1 i na tej podstawie wyliczono pozostałe wartości.

Działanie obniżające ciśnienie krwi wymienionych związków oznaczono stosując narkotyzowane koty.

Przykład I. Do 20 części N-czterohydronaftylu-β-alaninodwuetyloamidu i 100 części 2n NaOH dodaje się kroplami w temperaturze pokojowej i mieszając 14 części bromku allilu. Następnie ogrzewa się w ciągu 2 godzin z chłodnicą zwrotną. Warstwę aminową oddziela się, suszy i destyluje w próżni, stosując pompę ole-

jową. Otrzymuje się 15 części N-czterohydronaftylu-N-allilo-β-alaninodwuetyloamidu, wrzącego w temperaturze 212–215°C (485–486°K), 2–3 mm Hg.

Przykład II. 33 części N-czterohydronaftylu-β-alanino-dwu-n-butyloamidu, 190 części 2n NaOH i 14 części bromku allilu dają po przeróbce jak w przykładzie I, 25 części N-czterohydronaftylu-N-allilo-β-alanino-dwu-n-butyloamidu, wrzącego w temperaturze 224–226°C /1,1 mm Hg (497–501°K).

Przykład III. 27 części bromku N-czterohydronaftylu-β-alanino-dwuetylowego, 120 części ksyleny i 14 części węglanu potasowego zadaje się w temperaturze wrzenia 15 częściami bromku allilowego. Po dwugodzinnym ogrzewaniu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną odsysa się od soli nieorganicznych, oddestylowuje ksylen i pozostałość frakcjonuje w próżni, stosując pompę olejową. Otrzymuje się 27 części N-allilo-N-czterohydronaftylu-β-alaninodwuetyloamidu, wrzącego w temperaturze 210–213°C/2 mm Hg (483–486°K).

Przykład IV. Z 65 części N-czterohydronaftylu-β-alanino-dwu-n-butyloamidu, 200 części ksyleny i 28 części węglanu sodu i 28 części bromku allilu otrzymuje się po przeróbce jak w przykładzie III 57 części N-czterohydronaftylu-N-allilo-β-alanino-dwu-n-butyloamidu, wrzącego w temperaturze 226–230°C/1,3 mm Hg (499–503°K).

Przykład V. Z 57 części N-czterohydronaftylu-β-alanino-dwu-izobutyloamidu, 25 części węglanu potasowego i 26 części bromku allilu otrzymuje się po przeróbce jak w przykładzie III, 50 części N-czterohydronaftylu-N-allilo-β-alanino-dwu-izobutyloamidu, wrzącego w temperaturze 216–219°C/1,5 mm Hg (489–492°K).

Przykład VI. 46 części N-czterohydronaftylu-β-alaninopiperidylu, 200 części ksyleny, 23 części węglanu potasu i 23 części bromku allilu poddaje się przeróbce jak w przykładzie III, otrzymuje się 35 części N-czterohydronaftylu-N-allilo-β-alaninopiperidylu, wrzącego, w temperaturze 224–226°C/1,5 mm Hg (497–499°K).

Przykład VII. 30 części N-czterohydronaftylu-β-alanino-dwu-izopropylloamidu, 200 części ksyleny, 14 części węglanu potasu i 15 części bromku allilu poddaje się przeróbce jak w przykładzie III, otrzymuje się 27 części N-czterohy-

dronaftylo - N - allilo - β . alaninoizopropylamid,
wrzący w temperaturze 206–211°C/1,6 mm Hg
(479–484°K).

Zastrzeżenia patentowe

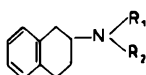
1. Sposób wytwarzania pochodnych czterohydro-
-naftylo-aminowych o ogólnym wzorze I, w
którym R_1 oznacza resztę alkilową, zawiera-
jącą co najmniej 3 atomy węgla jak reszta
propylowa, izopropylowa, butylowa, izobuty-
lowa, allilowa albo krotylowa albo resztę
aryloalkilową zawierającą co najmniej 8 ato-
mów węgla jak reszta fenyletylowa, a R_2
oznacza resztę o ogólnym wzorze 2, w któ-
rym $n = 1$ albo 2, a R_3 oznacza wodór albo
resztę alkilową jak $-CH_3$, $-C_2H_5$ lub C_3H_7 ,
przy czym obie te reszty mogą zawierać do
12 atomów węgla, mogących tworzyć pierście-
nie ewentualnie za pomocą atomu tlenu lub
azotu, jak reszta piperydynowa, piperazyno-
wa albo morfolinowa, znamienny tym, że na
związki o ogólnym wzorze 3 działa się związ-
kami o ogólnym wzorze 4, lub na związki

o ogólnym wzorze 5 działa się związkami o
ogólnym wzorze 6, w których R_1 , R_2 i n po-
siadają wyżej podane znaczenie a Hal ozna-
cza atom chlorowca, jak chlor lub brom,
zachowując w przybliżeniu stosunek molowy
1:1, przy czym prowadzi się reakcję w dwu-
normalnym roztworze wodnym ługu jak ług
potasowy, ług sodowy, wodorotlenek wapnio-
wy albo barowy, przy równoczesnym chłód-
zeniu albo w temperaturze pokojowej lub
w podwyższonej i mieszając.

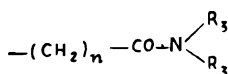
2. Odmiana sposobu wytwarzania pochodnych
czterohydro - β - naftyloaminowych według
zastrz. 1, znamienna tym, że reakcję prowa-
dzi się w organicznych rozpuszczalnikach jak
butanol, benzen, toluen, ksylen i inne, w
obecności środków kondensujących jak Na ,
 Na_2CO_3 , K_2CO_3 lub bez nich, w podwyższo-
nej temperaturze.

VEB Arzneimittelwerk Dresden

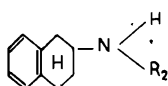
Zastępca: dr Andrzej Au,
rzecznik patentowy



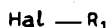
Wzór 1



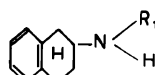
Wzór 2



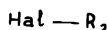
Wzór 3



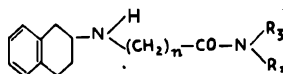
Wzór 4



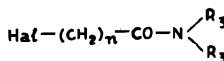
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8