

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

51 024

Patent dodatkowy
do patentu: _____

Zgłoszono: 28. XI. 1963 (P 103 080)

Pierwszeństwo: 30. XI. 1962 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 15. IV. 1966

Kl. 12q, 1/01

MKP C 07 c

UKD



Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn Ingelheim am Rhein (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych amin dwueryloalkilowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania amin dwueryloalkilowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub grupę metylową oraz ich fizjologicznie nieszkodliwych soli z kwasami.

Związek o ogólnym wzorze 1 można rozdzielić na optycznie czynne izomery. Jeżeli R oznacza wodór, wtedy występują jeszcze dodatkowo dwie formy stereoisomeryczne, które można oddzielić od siebie znanymi sposobami, a te z kolei rozdzielić na optycznie czynne formy.

Nowe związki wytwarza się przez redukcję ketonów o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 oznaczają wodór lub odpowiednie grupy ochronne dla grupy OH, które łatwo usuwa się na drodze hydrolizy, wodorolizy lub alkoholizy, korzystnie grupy acylowe lub grupę benzyłową, R_3 oznacza wodór lub odpowiednią, dającą się łatwo usunąć grupę, blokującą grupę aminową, korzystnie grupę benzyłową, a R oznacza wodór lub grupę metylową.

Redukcję prowadzi się korzystnie katalitycznie wodorem w obecności palladu, platyny lub niklu jako katalizatorów, przy czym istniejące ewentualnie grupy ochronne, które ulegają odłączeniu na drodze wodorolizy, jak na przykład reszty benzyłowe, również zostają odszczepione. Jeżeli R_1 i R_2 oznaczają grupy acylowe, to można je po redukcji grupy ketonowej usunąć w znany sposób na drodze hydrolizy lub alkoholizy.

2

Grupę ketonową redukuje się także drogą reakcji z wodorkami, korzystnie z wodorkiem sodowo-borowym $NaBH_4$.

Stosowane jako związki wyjściowe ketony o ogólnym wzorze 2, korzystnie wytwarza się w sposób następujący:

Bromoketon o ogólnym wzorze 3, w którym R_4 oznacza wodór lub odpowiednią grupę blokującą grupę OH, korzystnie resztę acylową lub grupę metylową albo benzyłową wprowadza się w reakcję z aminą o ogólnym wzorze 4, w którym R_3 oznacza wodór lub odpowiednią grupę chroniącą grupę aminową, korzystnie grupę benzyłową, a R_5 oznacza wodór lub odpowiednią grupę blokującą grupę OH, korzystnie grupę acylową, metylową lub benzyłową, a R oznacza wodór lub grupę metylową i ewentualnie usuwa grupy chroniące grupę OH i grupę aminową.

Można również ketony o wzorze ogólnym 2 wytwarzać przez połączone z redukcją alkilację aminy o ogólnym wzorze 5, w którym R i R_5 mają wyżej podane znaczenie — za pomocą związku o ogólnym wzorze 6, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie i ewentualne odszczepienie grup blokujących grupę OH i grupę aminową, albo przez sporządzenie zasady Schiff'a z aminy o wzorze 5 i z ketonu o wzorze 6, a następnie uwodornienie przy zachowaniu grupy ketonowej, przy czym uwodornienie przeprowadza się korzystnie

katalitycznie, po czym ewentualnie odszczepia grupy chroniące grupę OH i grupę aminową.

Kolejność odszczepiania ewentualnie występujących grup R_3 chroniących grupę aminową oraz grup R_4 i/lub R_5 blokujących grupę OH i redukcji grupy ketonowej można zmieniać zależnie od możliwości odłączania wyżej wymienionych grup.

Jeżeli dla odszczepienia grupy chroniącej potrzebne jest traktowanie kwasem chlorowodorowym, na przykład kwasem bromowodorowym, w przypadku odszczepiania grupy metylowej w położeniu R_4 i/lub R_5 , należy operację tę przeprowadzić przed redukcją grupy ketonowej.

W celu wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór, można korzystnie stosować metodę polegającą na połączonej z redukcją alkilacji związków o ogólnym wzorze 7, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie — za pomocą ketonów o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie.

W procesie redukcyjnego alkilowania stosuje się znane katalizatory takie, jak pallad, platyna lub nikiel.

Grupy ochronne R_1 i R_2 można usuwać równocześnie lub kolejno. Aminoalkohole o ogólnym wzorze 7 otrzymuje się z odpowiednich bromoketonów przez reakcję z solą potasową imidu kwasu ftalowego, zmydlenie i redukcję grupy ketonowej.

Związki o wzorze 1, w którym R oznacza wodór, można też otrzymywać w ten sposób, że najpierw wytwarza się zasady Schiff'a z aminy o ogólnym wzorze 7 i ketonu o ogólnym wzorze 8, a potem zasady te uwodarnia się, korzystnie w drodze katalizacyjnej wodorem.

Nowe związki stanowią cenne środki farmaceutyczne o działaniu bronchospazmolitycznym. W porównaniu ze znanymi już związkami o podobnej budowie wyróżniają się one zwiększoną odpornością na czynniki utleniające; substancje te można stosować doustnie. Dalsze ich zalety, to lepsza resorpcja i dłuższy czas działania. Działanie bronchospazmolityczne odpowiada rzędem wielkości działaniu znanego 1-(3',4'-dihydroksyfenylo)-1-hydroksy-2-(2'-izopropiloamino)-etanu przy znacznie słabszym działaniu ubocznym na serce i na ciśnienie krwi. Jest to szczególnie godne uwagi, ponieważ związki o podobnej budowie wykazują zawsze obok działania bronchospazmolitycznego równie znaczny wpływ na serce i na ciśnienie krwi. Otrzymane sposobem według wynalazku związki wykazują przy takich samych dawkach, takie same działanie broncholityczne, jak znane substancje, przy czym działanie uboczne na serce i na ciśnienie krwi stanowi $\frac{1}{4}$ działania znanych substancji.

Następujące przykłady objaśniają bliżej istotę wynalazku.

Przykład I. 1-p-hydroksyfenylo-2-(β -3',5'-dihydroksyfenylo- β -hydroksy) - etyloaminopropan.

a) 441 g (1,4 mola) 3,5-dwuacetoksy- α -bromoacetofenonu o temperaturze topnienia 66°C , wytworzonego przez bromowanie 3,5-dwuacetoksyacetofenonu; dodaje się do roztworu sporządzonego

z 714 g (2,8 mola) 1-p-metoksyfenylo-2-benzylaminopropanu w 1000 ml benzenu i utworzony roztwór ogrzewa do wrzenia 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Po oddzieleniu wytrąconego bromowodoru związku aminowego wprowadzanego do reakcji z nadmiarem w stosunku do ilości molarnej, wytrąca się przez dodanie eterowego roztworu kwasu solnego chlorowodorek 1-p-metoksyfenylo-2-(β -3',5'-diacetoksyfenylo- β -keto) - etylobenzylaminopropanu; wytrącony chlorowodek oddziela się i bez dalszego oczyszczania poddaje odacetylowaniu przez ogrzewanie do wrzenia w mieszaninie, składającej się z 2 litrów 10-procentowego kwasu solnego i 1,5 litra metanolu, następnie sący się przez węgiel zwierzący i po dodaniu 2 litrów metanolu odbenzylowuje przez działanie wodorem w temperaturze 60°C w obecności węgla palladowego. Po oddzieleniu katalizatora, chlorowodek 1-p-metoksyfenylo-2-(β -3',5'-dihydroksyfenylo- β -keto) - etyloaminopropanu (temperatura topnienia 244°C) wykryształizowuje przy zatkanie roztworu. W celu odmetylowania ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną 350 g otrzymanego chlorowodoru w ciągu 2 godzin z 3,5 litrami 48-procentowego kwasu bromowodorowego. Po oziębieniu wykryształizowuje 320 g 1-p-hydroksyfenylo-2-(β -3',5'-dihydroksyfenylo- β -keto)-etyloaminopropanu w postaci bromowodoru (temperatura topnienia 220°C).

b) 100 g bromowodoru rozpuszcza się w gorącej wodzie i przez dodanie roztworu siarczany potasu, oddziela aminoketon w postaci trudno rozpuszczalnego siarczany. Dla uwodornienia grupy ketonowej rozpuszcza się 35 g siarczany 1-p-hydroksyfenylo-2-(β -3',5'-dihydroksyfenylo- β -keto)-etyloaminopropanu w mieszaninie 100 ml metanolu i 100 ml wody i po dodaniu małej ilości kwasu solnego, chlorku palladu i węgla aktywnego, poddaje uwodornieniu w temperaturze 60 — 70°C i ciśnieniu 5 atmosfer. Po odsączeniu katalizatora roztwór zagęszcza się w próżni aż do sucha i otrzymuje 1-p-hydroksyfenylo-2-(β -3',5'-dihydroksyfenylo- β -hydroksy)-etyloaminopropan w postaci siarczany. Z tego związku przez dodanie roztworu kwaśnego węglanu sodu i wytrąsanie z octanem etylu otrzymuje się wolną zasadę, którą działaniem eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego wytrąca się w postaci chlorowodoru (temperatura topnienia 182 — 183°C).

Przykład II. 1-p-hydroksyfenylo-2-(β -3',5'-dihydroksyfenylo- β -hydroksy) - etyloaminopropan.

220 g bromowodoru 1-p-hydroksyfenylo-2-(β -3',5'-dihydroksyfenylo- β -keto) - etyloaminopropanu rozpuszcza się w 1 litrze metanolu, roztwór ogrzewa się do wrzenia jeden raz z węglem aktywnym, węgiel odsacza, a przesąc uwodarnia w temperaturze 60°C przy ciśnieniu 5 atmosfer, w obecności niklu Raney'a. Następnie katalizator oddziela się, a metanолоw roztwór zadaje się małą ilością stężonego kwasu bromowodorowego, po czym odparowuje w próżni do sucha. Suchą pozostałość rozciera się z acetonem, odsacza i przekryształizowuje z mieszaniny metanolu i ete-

ru. Uzyskany bromowodorek 1-p-hydroksyfenylo-2-(β -3',5'-dwyhydroksyfenylo- β -hydroksy) - etyloaminopropanu topnieje przy temperaturze 222—223°C.

Oznaczona zawartość bromu — 20,85%, oznaczona zawartość azotu — 3,66%. Teoretyczna zawartość bromu — 20,79%, teoretyczna zawartość azotu — 3,65%.

Przykład III. 1-p-hydroksyfenylo-2-(β -3',5'-dwyhydroksyfenylo- β -hydroksy) - etyloaminopropan.

8,45 g (0,05 mola) 1-(3',5'-dwyhydroksyfenylo)-1-hydroksy-2-aminoetanu i 9 g (0,06 mola) p-hydroksyfenyloacetonu rozpuszczone w 150 ml metanolu z dodatkiem 3 g lodowatego kwasu octowego poddaje się uwodornieniu w normalnych warunkach w obecności platyny. Po zakończeniu pobierania wodoru roztwór odsacza się od katalizatora, do przesączu dodaje roztworu kwaśnego węglanu sodu i wydzielony 1-p-hydroksyfenylo-2-(β -3',5'-dwyhydroksyfenylo- β -hydroksy)-etyloaminopropan rozpuszcza się w octanie etylu. Dodanie eterowego roztworu kwasu solnego powoduje wytrącenie chlorowodorku zasady, który krystalizuje po traktowaniu acetonitrylem i eterem (temperatura topnienia 183°C).

Przykład IV. 1-p-hydroksyfenylo-2-metylo-2-(β -3',5'-dwyhydroksyfenylo - β - hydroksy)-etyloaminopropan.

a) 40 g (0,186 mola) wodzianu 3,5-dwumetoksyfenylogliksalu rozpuszcza się w mieszaninie benzenu i metanolu, dodaje 28 g (0,155 mola) 1-fenyl-2-metylo-2-aminopropanu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik a pozostałość rozpuszcza w metanolu, zawierającym 5,7 g HCl (0,155 mola), przy czym przy słabym ogrzewaniu i przy normalnym ciśnieniu poddaje uwodornieniu w obecności palladu osadzonego na węglu. Po ukończeniu pobierania wodoru odsacza się od katalizatora, rozpuszczalnik częściowo oddestylowuje, studzi i wytrąca eterem chlorowodorek 1-p-metoksyfenylo-2-metylo-2-(β -3',5'-dwyhydroksyfenylo- β -keto)-etyloaminopropanu. Wydajność: 54% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z alkoholu 192°C.

b) Dla odszczepienia grupy metylowej w aminoketonie ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną 30 g chlorowodorku w mieszaninie złożonej z 200 ml 66-procentowego kwasu bromowodorowego i 100 ml wody, a następnie mieszaninę reakcyjną studzi i sączy. Pozostały po sączeniu osad wymywa się wodą, suszy i rozpuszcza w metanolu. Roztwór metanolowy zadaje się dwukrotnie węglem aktywnym, po czym wytrąca eterem bromowodorek 1-p-hydroksyfenylo-2-metylo-2-(β -3',5'-dwyhydroksyfenylo- β -keto) - etyloaminopropanu.

Wydajność: 90% wydajności teoretycznej. Powstały bromowodorek topnieje w temperaturze 257°C (rozkład).

c) 46 g otrzymanego bromowodorku rozpuszcza się w 400 ml metanolu i uwodarnia w temperaturze około 60°C i ciśnieniu 5 atmosfer w obecności niklu Raney'a. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny lodowatego kwasu octowego i acetonitrylu.

Wydajność: 50% wydajności teoretycznej. Otrzymany bromowodorek 1-p-hydroksyfenylo-2-metylo-2-(β -3',5'-dwyhydroksyfenylo- β -hydroksy) - etyloaminopropanu topnieje w temperaturze 184—186°C.

Przykład V. Rozdzielenie bromowodorku 1-p-hydroksyfenylo-2-(β -3', 5'-dwyhydroksyfenylo- β -hydroksy)-etyloaminopropanu na izomery przestrzenne (stereoizomery).

360 g bromowodorku przekrystalizowuje się wielokrotnie z lodowatego kwasu octowego. Otrzymuje się 180 g bromowodorku stereoizomeru A, posiadającego temperaturę topnienia 224,5—226°C. Zagęszczone ługi po krystalizacji z lodowatego kwasu octowego zadaje się acetonitrylem, uzyskując bromowodorek stereoizomeru B, wykazujący temperaturę topnienia 188—190°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych amin dwuaryloalkilowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub grupę metylową, **znamienny tym**, że ketony o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ i R₂ oznaczają wodór lub odpowiednie łatwo odszczepialne drogą hydrolizy, wodorolizy lub alkoholizy grupy ochronne reszty wodorotlenowej, zwłaszcza grupy acylowe lub benzylowe, R₃ oznacza wodór lub odpowiednią łatwo odszczepialną grupę ochronną grupy aminowej, korzystnie grupę benzylową, a R oznacza wodór lub grupę metylową — redukuje się katalitycznie wodorem lub za pomocą wodoroków do związków hydroksylowych o ogólnym wzorze 1, a występujące ewentualnie grupy ochronne grupy wodorotlenowej i/lub grupy aminowej usuwa się albo równocześnie z redukcją albo po redukcji, celem wytworzenia związków o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór, lub aminy o ogólnym wzorze 7, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcyjnej alkilacji ketonami o ogólnym wzorze 8, w którym R ma wyżej podane znaczenie, lub też aminy o ogólnym wzorze 7, alkiluje się ketonami o ogólnym wzorze 8 i otrzymane zasady Schiff'a, poddaje uwodornieniu, a ewentualnie obecne grupy blokujące grupę OH równocześnie lub w następnej kolejności odszczepia się i otrzymane związki ewentualnie przeprowadza z kwasami w addycyjne sole farmaceutycznie dopuszczalne.
2. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że reakcję redukcji prowadzi się korzystnie za pomocą wodoru w obecności katalizatorów uwodornienia, najlepiej w obecności platyny, palladu i niklu.

