



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 23.05.69 (P. 176283)

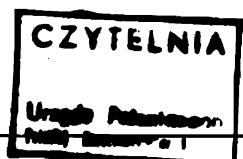
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.73

Opis patentowy opublikowano: 19. 03. 1977

MKP C07c 93/06
C07c 87/28

Int. Cl.² C07C 93/06
C07C 87/28



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych racemicznych lub optycznie czynnych 1-fenoksy-2-aminoalkanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych racemicznych lub optycznie czynnych 1-fenoksy-2-aminoalkanów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza wodór lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, R₁ oznacza wodór lub grupę alkilową o 1 lub 2 atomach węgla i R₂—R₆ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub grupy alkilowe o 1—5, zwłaszcza 1 lub 2 atomach węgla, przy czym jednak co najmniej jeden z symboli R₁—R₆ ma inne znaczenie niż wodór w przypadku, gdy R oznacza grupę metylową, a R₁ oznacza wodór lub R₁ oznacza grupę metylową, a R oznacza wodór i jednocześnie R₄ oznacza grupę metylową lub wodór, co najmniej jeden z pozostałych symboli R₂, R₃, R₅ i R₆ ma inne znaczenie niż wodór oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Nowe związki wytwarza się według wynalazku w następujący sposób. W związku o wzorze ogólnym 2, w którym R i R₁—R₆ mają wyżej podane znaczenie i A oznacza drugorzędową grupę aminową, podstawioną jedną lub dwoma, łatwo odszczepialnymi grupami ochronnymi, grupę A przez odszczepianie grupy lub grup ochronnych na drodze uwodornienia przekształca się w pierwszorzędową grupę aminową. Jako grupy ochronne występują, np. grupa benzylowa, ftalilowa, toluenosulfonylowa lub formylowa.

Związki o wzorze ogólnym 2 można wytwarzać przez reakcję odpowiednio podstawionego 1-feno-

2

ksy-2-chlorowcoalkanu z odpowiednio podstawioną grupami ochronnymi pierwszorzędową lub drugorzędową grupą aminową lub przez reakcję odpowiednio podstawionego 1-fenoksy-2-ketoalkanu z odpowiednio podstawioną grupą ochronną pierwszo- lub drugorzędową aminą, w warunkach redukcyjnych.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadają asymetryczny atom węgla związany z wolną grupą aminową i mogą wskutek tego występować w postaci racematów oraz optycznie czynnych związków. Racematy można w znany sposób, np. za pomocą kwasu D-8-bromokamforo-8-sulfonowego lub kwasu dwubenzilo-D-winowego, rozdzielać na optyczne antypody. Inny sposób otrzymywania optycznych antypodów polega na stosowaniu optycznie czynnego produktu wyjściowego.

Nowe 1-fenoksy-2-aminoalkany można w znany sposób przeprowadzić w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Odpowiednimi kwasami są: np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, maleinowy, szczawiowy, mlekowy, winowy, bursztynowy lub metanosulfonyowy.

Związki o wzorze 1 lub ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami wykazują w badaniach klinicznych wartościowe właściwości terapeutyczne. W badaniach na zwierzętach odznaczają się one silnym, długotrwałym działaniem przeciwkonwulsyjnym, bez występującego w znacznym stopniu zawsze dotychczas wykazywanego,

związanego z tym działaniem znanych związków działania sedatywnego. Szczególnie wartościowymi okazały się przy tym dwukrotnie podstawione 1-fenoksy-2-aminopropan i -butan, w szczególności zaś takie związki, które w położeniu 2 i 4 względnie 2 i 6 pierścienia fenylowego posiadają grupy metylowe i/lub etylowe. Również związki otrzymywane sposobem według wynalazku, które oprócz grupy metylowej lub etylowej w położeniu 2 pierścienia fenylowego zawierają jeszcze dwa dodatkowe podstawniki alkilowe w położeniu 3, 4 lub 5, są bardzo wartościowymi. Szczególnie wartościowym związkiem jest, np. chlorowodorek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu. Dobrze działa również chlorowodorek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-aminopentanu, oraz chlorowodorek 1-(2',3',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu.

Dla celów terapeutycznych interesujące jest również wykazywane przez związki wytwarzane sposobem według wynalazku, działanie pobudzające oddychanie, przy czym najbardziej aktywnymi okazały się związki, które są podstawione w położeniu 4 grupą metylową, lub etylową, w szczególności 1-(4'-toliloksy)-2-aminopropan. Badania prowadzono na szczurach.

Dawka jednostkowa do stosowania doustnego związków otrzymywanych sposobem według wynalazku względnie ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami wynosi 1—300 mg (0,016—5 mg/kg), zwłaszcza 30—200 mg (0,5—3,3 mg/kg). Można przy tym stosować mieszaniny z innymi farmakologicznie czynnymi substancjami, np. z środkami uspokajającymi typu benzodiazepiny lub fenotiazyny lub z środkami rozkurczowymi typu skopolaminy. Można również mieszać z sobą poszczególne substancje czynne o wzorze ogólnym 1.

Dawka jednostkowa do stosowania pozajelitowego związków otrzymywanych sposobem według wynalazku wynosi 0,1—20 mg (0,0016—0,33 mg/kg).

Odpowiednimi formami użytkowymi związków o wzorze ogólnym 1 są, np. tabletki, drażetki, proszki, czopki, roztwory lub preparaty o przedłużonym działaniu. Do wytwarzania ich stosuje się znane farmaceutyczne środki pomocnicze, powłokowe, rozkruszające, wiążące, poślizgowe, smarne, zagęszczające i/lub rozcieńczające, substancje smakowe, zawieszające lub powodujące efekt przedłużonego działania. Odpowiednimi nośnikami oraz rozcieńczalnikami są, np. węglan lub fosforan wapnia oraz cukier mlekowy. Odpowiednimi środkami rozkruszającymi są, np. skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, odpowiednimi środkami wiążącymi są, np. poliwinylpirolidon, skrobia lub żelatyna, odpowiednimi środkami poślizgowymi są, np. stearynian magnezu lub takl, odpowiednimi środkami powlekającymi są np. estry celulozy, jak ftalan acetylcelulozy lub związki poliwinylowe, jak polioctan winylu, odpowiednimi środkami powodującymi efekt przedłużonego działania są, np. karboksypolimetylem, karboksymetylceluloza lub polialkohol winylowy, odpowiednimi środkami słodzącymi i smakowymi są, np. cukier, sorbit, sacharyna, cykloaminian, wanilina lub ekstrakt pomarańczowy.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Chlorowodorek 1-(2',3'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu. 17 g (0,055 mola) chlorowodoru 1-(2',3'-dwumetylofenoksy)-2-benzylaminopropanu uwodornia się w 100 ml metanolu i małej ilości wody, w temperaturze 80°C, pod ciśnieniem 5 atm, w obecności chlorku palladu. Po zakończeniu pobierania wodoru oddziela się katalizator i rozpuszczalnik oddestylowuje w próżni. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu dodając eteru. Wydajność: 6,5 g, temperatura topnienia: 189—192°C.

Przykład II. Chlorowodorek 1-(2',5'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu. 14,5 g chlorowodoru 1-(2',5'-dwumetylofenoksy)-2-benzylaminopropanu uwodornia się, jak w przykładzie I, w obecności chlorku palladu. Po przekrystalizowaniu otrzymuje się 5,9 g chlorowodoru o temperaturze topnienia 140—142°C.

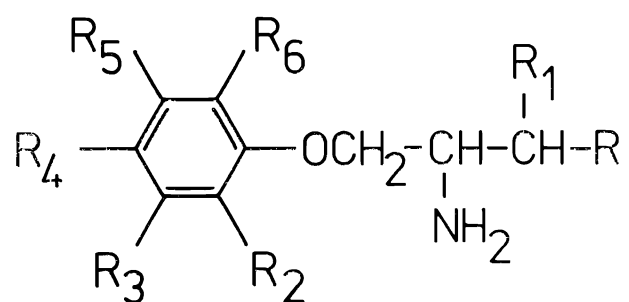
Analogicznie otrzymuje się następujące związki: chlorowodorek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 203—205°C, chlorowodorek 1-(3'-metoksyfenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 139—140°C, chlorowodorek 1-(4'-metylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 151—152°C, chlorowodorek 1-(4'-metylofenoksy)-aminopentanu, o temperaturze topnienia 137—138°C, chlorowodorek 1-(2',4'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 213—214°C, chlorowodorek 1-(3',4'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 162—164°C, chlorowodorek 1-(3',5'-dwumetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 211—213°C, chlorowodorek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 210—211°C, chlorowodorek 1-(3',5'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 166—168°C, chlorowodorek 1-(2',4',6'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 198—199°C, chlorowodorek 1-(3',4',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 216—217°C, chlorowodorek 1-(2',3',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 163—164°C, chlorowodorek 1-(2',4',6'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 257—258°C, chlorowodorek 1-(2',4',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 181—183°C, chlorowodorek 1-(2',3',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 160—162°C, chlorowodorek 1-(2',3',6'-trójmetylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 214—215°C, chlorowodorek 1-(2',4',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 160—165°C, chlorowodorek 1-(3',4',5'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 173—174°C, chlorowodorek 1-(2',3',6'-trójmetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 241—243°C, chlorowodorek 1-(2',4'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 176—178°C, chlorowodorek 1-(3',4'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 138—140°C, chlorowodorek 1-(2',3'-dwumetylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 204—206°C, chlorowodorek 1-(2',5'-dwumetylofenoksy)-

-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 138—140°C, chlorowodorek 1-(3'-metylofenoksy)-2-aminopentanu, o temperaturze topnienia 142—143°C, chlorowodorek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-aminopentanu, o temperaturze topnienia 230—231°C, chlorowodorek 1-(2'-metylofenoksy)-2-aminopentanu, o temperaturze topnienia 162—163,5°C, chlorowodorek 1-(4'-metylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu, o temperaturze topnienia 172—173°C, chlorowodorek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu, o temperaturze topnienia 170°C, chlorowodorek 1-(2',6'-dwumetylofenoksy)-2-aminoheksanu, o temperaturze topnienia 209—211°C, chlorowodorek 1-(3'-metylo-5'-etylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu, o temperaturze topnienia 167°C, chlorowodorek 1-(2'-propylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu, o temperaturze topnienia 159—160°C, chlorowodorek 1-(2',3',5',6'-tetrametylofenoksy)-2-amino-3-metylobutanu, o temperaturze topnienia 228°C, chlorowodorek 1-(2',3',5',6'-tetrametylofenoksy)-2-aminopentanu, o temperaturze topnienia 220°C, chlorowodorek 1-(2'-propylofenoksy)-2-aminopentanu, o temperaturze topnienia 156—157°C, chlorowodorek 1-(2'-propylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 111—113°C, chlorowodorek 1-(2'-II-rzęd.pentylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 112—115°C, chlorowodorek 1-(3'-metylo-5'-etylofenoksy)-2-aminoheksanu, o temperaturze topnienia 114°C, chlorowodorek 1-(2'-metylo-6'-propylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 124—125°C, chlorowodorek 1-(3'-metylo-5'-etylofenoksy)-2-aminobutanu, o temperaturze topnienia 123—124°C, chlorowodorek 1-(2'-metylo-6'-propylofenoksy)-2-aminopropanu, o tempe-

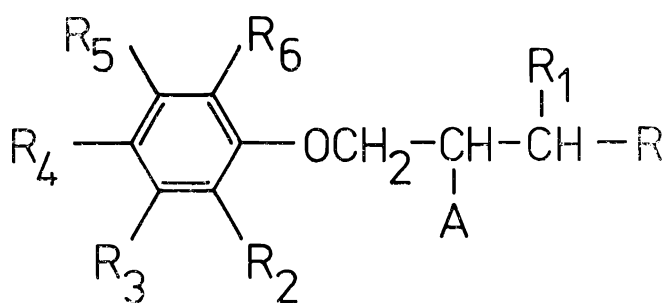
raturze topnienia 167—168°C, chlorowodorek 1-(2'-etylofenoksy)-2-aminopropanu, o temperaturze topnienia 134—137°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych racemicznych lub optycznie czynnych 1-fenoksy-2-aminoalkanów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza wodór lub grupę alkilową, o 1—3 atomach węgla, R₁ oznacza wodór lub grupę alkilową o 1 lub 2 atomach węgla i R₂—R₆ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub grupy alkilowe o 1—5, zwłaszcza 1 lub 2 atomach węgla, przy czym jednak co najmniej jeden z symboli R₁—R₆ ma inne znaczenie niż wodór i w przypadku, gdy R oznacza grupę metylową i R₁ oznacza wodór lub R₁ oznacza grupę metylową i R oznacza wodór i jednocześnie R₄ oznacza grupę metylową lub wodór, co najmniej jeden z pozostałych symboli R₂, R₃, R₅ i R₆ ma inne znaczenie niż wodór, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że w związku o wzorze ogólnym 2, w którym R i R₁—R₆ mają wyżej podane znaczenia i A oznacza drugorzędową lub trzeciorzędową grupę aminową, podstawioną jedną lub dwoma, łatwo odszczepialnymi grupami, takimi jak grupa benzylowa, ftalilowa, toluenosulfonylowa lub formylowa, grupę A przeprowadza się przez uwodornienie w pierwszorzędową grupę aminową i w razie otrzymania związku o wzorze 1 w postaci racematu ewentualnie rozdziela go na optyczne antypody i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.



Wzór 1



Wzór 2