



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 01.02.1971 (P. 145942)

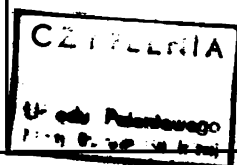
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1976

MKP C07c 87/28

Int. Cl.² C07C 87/28



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc. Rahway, New Jersey (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych czterofluorofenyloetylo- α,α -dwumetylobenzyloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych czterofluorofenyloetylo- α,α -dwumetylobenzyloamin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, jak również i fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, mają cenne właściwości lecznicze.

Związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, według wynalazku wytwarza się w ten sposób, że 4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-anilinę o wzorze 2 dwuazuje się i otrzymaną sól dwuazoniową poddaje się reakcji z 2-nitropropanem, po czym otrzymany 2-nitro-2-[4- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-fenylo]-propan o wzorze 3 redukuje się, otrzymując związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru. Związek ten ewentualnie alkiluje się znanymi sposobami, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R_1 i/lub R_2 oznaczają niższe rodniki alkilowe. Otrzymaną wolną aminę ewentualnie przeprowadza się znanym sposobem w sól addycyjną z kwasem.

Związek o wzorze 2 dwuazuje się korzystnie kwasem azotowym w temperaturze obniżonej w środowisku wodnym. Proces dwuazowania i przemiany w sól dwuazoniową można też prowadzić za pomocą azotynu amylu w obecności chlorku miedziawego, w mieszaninie niższego alkanolu z

2

wodą, w temperaturze -10°C do 25°C , w ciągu 1—6 godzin. Otrzymany roztwór soli dwuazoniowej zobojętnia się octanem sodowym i dodaje do nadmiaru 2-nitropropanu, otrzymując związek o wzorze 3, w którym grupę nitrową przeprowadza się drogą redukcji w grupę aminową.

Proces redukcji prowadzi się za pomocą wodoru w obecności znanych katalizatorów procesu uwodorniania, np. platyny na węglu aktywowanym, albo za pomocą glinowodoru metalu alkalicznego, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru. Związek ten ewentualnie alkiluje się znanymi sposobami i/lub przeprowadza w addycyjną sól z kwasem. Jako kwasy stosuje się np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, fumarowy, octowy, propionowy, mlekowy, glikonowy, maleinowy, bursztynowy, winowy itp.

Związek o wzorze 2, stosowany jako produkt wyjściowy, wytwarza się korzystnie z 4'- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -czterofluorofenyloetylo/-acetofenonu przez grupowanie Beckmanna.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, jak również ich addycyjne sole z kwasami, są wysoce aktywnymi środkami przeciw niemierności serca. Mogą one być podawane doustnie lub pozajelitowo, w postaci zwykłych nośników i dodatków. Dzienna dawka tych związków zależy od masy ciała zwierzęcia i wynosi 1—100 mg/kg dla zwierząt dorosłych. Na przykład dawka jednost-

kowa, podawana 4 razy dziennie, dla psa o masie ciała 10 kg wynosi 2,5–250 mg, a całkowita dawka dzienna 10–1000 mg. Dla większych zwierząt i dla ludzi o masie ciała do 100 kg lub większej stosuje się dawki większe, proporcjonalnie do masy ciała. Preparaty te stosuje się w postaci tabletek, kapsulek, syropów, roztworów do podawania pozajelitowo itp. Można też stosować preparaty rozpuszczające się natychmiast lub o działaniu opóźnionym.

Zaletą związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest to, że są one skuteczne przy podawaniu doustnym, a ponieważ nie mają ubocznego działania, przeto w celach profilaktycznych lub do zwalczania ostrych ataków niemiarowości serca można je stosować nawet bez ścisłej kontroli lekarskiej.

Przykład. Roztwór 2,0 g (0,0075 mola) 4-/α,α,β,β-czterofluorofenyloetylo/-aniliny dwuazuje się za pomocą 2,4 ml 30% roztworu wodnego azotynu sodowego w obecności 10 ml 6n kwasu solnego i 5g lodu, po czym otrzymany roztwór zobojętnia nasyconym roztworem wodnym octanu sodowego do wartości pH 7 i w temperaturze 0°C powoli dodaje do 9,0 ml (0,1 mola) 2-nitropropanu. Mieszaninę pozostawia się na okres 3 godzin, przy czym temperatura mieszaniny wzrasta do 20°C. Następnie wlewa się mieszaninę do ochłodzonego lodem rozcieńczonego roztworu wodorosiarczynu sodowego i ekstrahuje eterem.

Wyciąg eterowy suszy się siarczanem sodowym

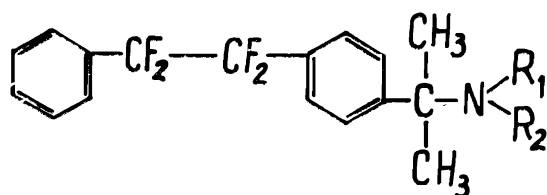
i odparowuje, otrzymując jako pozostałość 2-nitro-2-[4-/α,α,β,β-czterofluorofenyloetylo/-fenylo]-propan. Pozostałość tę rozpuszcza się w 20 ml etanolu, dodaje 0,2 g 5% platyny na węglu i wytrząsa mieszaninę z wodorem aż do pochłonięcia 3 moli wodoru. Następnie odsącza się katalizator, przesącza odparowuje do małej objętości i przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru wytrąca chlorowodorek α,α-dwumetylo-4-/α,α,β,β-czterofluorofenyloetylo/-benzyloaminy. Produkt topnieje w temperaturze 270–273°C, a po przekrystalizowaniu temperatura topnienia wzrasta do 273–275°C.

Zastrzeżenie patentowe

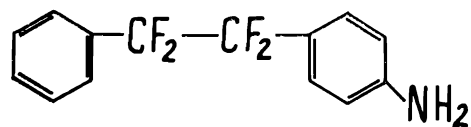
Sposób wytwarzania nowych czterofluorofenyloetylo-α,α-dwumetylobenzyloamin o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ i R₂ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 dwuazuje się i otrzymaną sól dwuazoniową poddaje reakcji z 2-nitropropanem, po czym otrzymany związek nitrowy o wzorze 3 redukuje się glinowodorkiem metalu alkalicznego lub wodorem w obecności katalizatora i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ i R₂ oznaczają atomy wodoru, ewentualnie przeprowadza się znanymi sposobami w N-alkilo- lub N,N-dwualkilo-benzyloaminę o wzorze 1, w którym R₁ i/lub R₂ oznaczają niższe rodniki alkilowe.

Errata

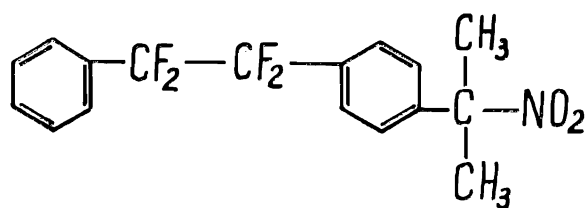
W łamie 2, w wierszu 27
jest: pozajelitowo, w postaci zwykłych nośników
powinno być: pozajelitowo, w postaci preparatów
 wytwarzanych znanymi sposobami,
 przy użyciu



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3