



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 925247

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 02.11.79 (21) 2843404/23-04

(23) Приоритет - (32) 03.11.78

(31) 7831096 (33) Франция

Опубликовано 30.04.82. Бюллетень № 16

Дата опубликования описания 30.04.82

(51) М. Кл.³

C 07 C 91/22//
A 61 K 31/13

(53) УДК 547.233.
.07 (088.8)

(72) Авторы
изобретения

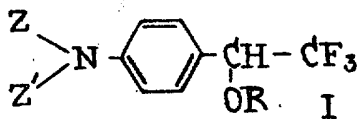
Иностранцы
Мишель Вэнсан, Жорж Ремон и Жак Бюре
(Франция)

(71) Заявители

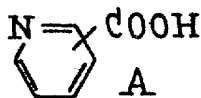
Иностранные фирмы
"Сьянс Юньон э Ко" и "Сосьете Франсез де Решерш Медикаль"
(Франция)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1-(4-АМИНОФЕНИЛ)-2,2,2-ТРИФТОРЭТАНОЛА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу получения новых производных 1-(4-аминофенил)-2,2,2-трифторэтанол или их солей общей формулы



где Z - водород, C₁₋₆-алкил, низший циклоалкил, ацильный остаток ((низший алкил)-карбоновой кислоты, хлорбензойной кислоты или пиридин-карбоновой кислоты формулы

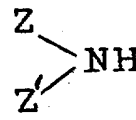


и Z - водород
или Z и Z' вместе с N образуют остаток N-(низший алкил)-пиперидина или N-(фенил)-(низший алкил)-пиперидина,
R - водород или низший алкил, а также солей соединений формулы I.

Известно, что некоторые производные анилина, содержащие оксигруппу (например, фенацетин, парацетамол), обладают сильным жаропонижающим, болеутоляющим и противовоспалительным действием [1].

Цель изобретения - расширение средств воздействия на живой организм.

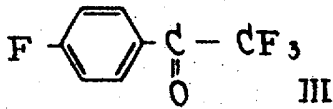
Указанная цель достигается способом получения новых производных 1-(4-аминофенил)-2,2,2-трифторэтанол или их солей, основанным на известных реакциях аминирования арилгалогенидов [2] и восстановления кетонов в спирты действием боргидрида натрия [3] и заключающимся в том, что амин общей формулы



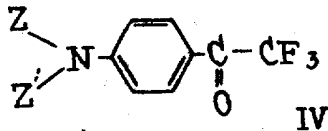
где Z - водород, C₁₋₆-алкил или низший циклоалкил;
Z' - водород;

или Z и Z' вместе с N образуют остаток N-(низший алкил)-пиперидина или N-[фенил-(низший алкил)]-пиперидина,

вводят во взаимодействие с 4-фторфенилкетон формулы

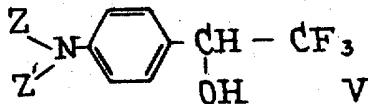


выделяют промежуточный 4-аминофенилкетон общей формулы



где Z и Z' имеют указанные в формуле II значения,

восстанавливают его боргидридом натрия и выделяют 4-аминофенилэтанол общей формулы



где Z и Z' имеют указанные в формуле II значения, в свободном виде или в виде его соли и/или соединения общей формулы IV, где Z и Z' - водород, ацилируют хлорангидридом (низший алкил) - карбоновой, хлорбензойной или пиридинкарбоновой кислоты общей формулы А в присутствии органического основания и восстанавливают промежуточный продукт боргидридом натрия и/или соединения общей формулы V, где Z и Z' имеют указанные в формуле I значения, алкилируют (низший алкил) - галогенидом в присутствии этилата натрия и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде его соли.

Как правило, взаимодействие амина общей формулы II с 4-фторфенилкетон формулы III осуществляют в полярном органическом растворителе, например диметилсульфоксиде.

Ацилирование соединения общей формулы IV проводят в присутствии органического основания, например триэтиламина.

Пример 1. 1-(4-Ацетаминифенил)-2,2,2-трифторэтанол.

Стадия А. 4-Аминофенил-(трифторметил)-кетон.

В автоклав помещают 50 г 4-фтор-(α, α, α -трифторацето)-фенона и 500 мл насыщенного при обычной температуре раствора аммиака в этаноле и нагревают смесь до 140° при перемешивании в течение 30 ч.

После охлаждения реакционную смесь выгружают, дегазируют и упаривают досуха. К остатку прибавляют 150 мл эфира и отфильтровывают нерастворившееся вещество. Затем эфирную фазу экстрагируют 4 раза 100 мл 2 н. соляной кислоты. Отделяют водные фазы, их объединяют и нейтрализуют насыщенным раствором бикарбоната натрия. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме. Получают 15,4 г сухого продукта, состоящего в основном из 4-амино-(α, α, α -трифторацето)фенона).

В результате повторной экстракции эфирных растворов получают дополнительно полукристаллическую порцию весов 1,8 г.

Маточные растворы упаривают досуха, и полученное масло подают на рецикл в автоклав при 140° в течение 20 ч. Получают дополнительное количество 4-аминированного продукта весом 4,7 г. Выход 52%.

Стадия В. 4-Ацетамино- α, α, α -трифторацетофенон.

В трехгорлую колбу помещают 10 г 4-аминофенил-(трифторметил)-кетона, полученного в стадии А 5,86 г триэтиламина и 60 мл бензола. Затем добавляют в течение 20 мин, при перемешивании и поддерживая температуру ниже 10° при помощи бани с ледяной водой, 4,5 г хлористого ацетила. После добавления реакционную смесь выдерживают при перемешивании в течение 3 ч при обычной температуре. Избыток хлористого ацетила разлагают путем добавления нескольких капель 40%-ной щелочи едкого натра, затем 10 мл воды. Отделяют бензольную фазу, промывают ее водой, затем насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем водой до нейтральной реакции. После этого бензольную фазу сушат и упаривают досуха при пониженном давлении.

Таким образом, получают 8,7 г ацетамино- α, α, α -трифторацетофенона. Аналитический образец перекристаллизовывают из изопропилового эфира. Т.пл. чистого продукта 82° .

Стадия С. 1-(4-Ацетаминифенил)-2,2,2-трифторэтанол.

8,2 г 4-Ацетаминo- α,α,α -трифтор-ацетофенона, полученного в стадии В, растворяют в 120 мл метанола и добавляют маленькими порциями 2,85 г боргидрида натрия, поддерживая температуру реакционной среды ниже 10° при помощи бани с холодной водой. После добавления всего количества реагента смесь выдерживают в течение 1 ч при перемешивании при 10°. Избыток реагента разрушают путем добавления нескольких мл 50% уксусной кислоты. Затем разбавляют смесь равным объемом воды и экстрагируют три раза 25 мл эфира. Эфирные экстракты объединяют, промывают водой до нейтральной реакции, сушат над сульфатом натрия и упаривают досуха.

Получают сухой остаток весом 9,46 г, который очищают перекристаллизацией из циклогексана. Получают 6,84 г 1-(4-ацетаминoфенил)-2,2,2-трифторэтанoла в виде бесцветных кристаллов, нерастворимых в воде, но растворимых в метаноле и этаноле.

Т. пл. чистого продукта 157-158°С.
Вычислено, %: С 51,51; Н 4,32;
N 6,00.

$C_{10}H_{10}F_3NO_2 = 233,20$.
Найдено, %: С 51,33; Н 4,50;
N 6,18.

Пример 2. 1-(4-Изобутираминофенил)-2,2,2-трифторэтанол.

По способу, описанному в примере 1, получают последовательно:

4-изобутирамино- α,α,α -трифторацетофенон;

1-(4-изобутираминофенил)-2,2,2-трифторэтанол в виде бесцветных нерастворимых в воде кристаллов.

Т. пл. 150°.

Вычислено, %: С 55,17; Н 5,40;
N 5,36.

$C_{12}H_{14}F_3NO_2 = 261,25$.
Найдено, %: С 55,17; Н 5,46;
N 5,40.

Пример 3. 1-(4-Бутираминофенил)-2,2,2-трифторэтанол.

По способу, описанному в примере 1, исходя из 4-аминотрифторацетофенона получают последовательно:

4-бутирамино- α,α,α -трифторацетофенон;

1-(4-бутираминофенил)-2,2,2-трифторэтанол; т.пл. 120° (метанол).

Вычислено, %: С 55,17; Н 5,40;
N 5,36.

$C_{12}H_{14}F_3NO_2 = 261,25$

Найдено, %: С 55,52; Н 5,41;
N 5,37.

Пример 4. 1-(4-Пропионаминофенил)-2,2,2-трифторэтанол.

По способу, описанному в примере 1, исходя из 4-аминотрифторацетофенона получают последовательно:

4-пропионамидо- α,α,α -трифторацетофенон;

1-(4-пропионамидофенил)-2,2,2-трифторэтанол в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 166-167° (перекристаллизован из воды).

Вычислено, %: С 53,44; Н 4,89;
N 5,67

$C_{11}H_{12}F_3NO_2 = 247,22$.
Найдено, %: С 53,35; Н 4,89;
N 5,67.

Пример 5. 1-[(4-Хлорбензоил-амино)фенил]-2,2,2-трифторэтанол.

По способу, описанному в примере 1, исходя из 4-аминотрифторацетофенона получают:

(4-хлорбензоиламино)- α,α,α -трифторацетофенон;

1-[(4-хлорбензоиламино-фенил)-2,2,2-трифторэтанол с т.пл. 175-176° (перекристаллизован из воды).

Вычислено, %: С 54,64; Н 3,36;
N 4,25; Cl 10,75

$C_{15}H_{11}ClF_3NO_2 = 329,71$.
Найдено, %: С 54,39; Н 3,54;
N 4,49; Cl 11,14.

Пример 6. 1-(4-Никотиноил-аминофенил)-2,2,2-трифторэтанол.

По способу, описанному в примере 1 (стадия В), исходя из 18,9 г 4-амино- α,α,α -трифторацетофенона и 17,8 г никотиноилхлорида получают 13,5 г (4-никотиноиламино)-трифторацетофенона.

Путем восстановления боргидридом натрия по способу, описанному в примере 1 (стадия С), получают 1-(4-никотиноиламинофенил)-2,2,2-трифторэтанол с выходом 88%, т.пл. чистого продукта 214-215° (вода).

Вычислено, %: С 55,91; Н 3,82;
N 9,31.

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2 = 300,75$
Найдено, %: С 55,97; Н 3,79;
N 9,36.

Пример 7. 1-[4-(4-Метилпиперазинил)-фенил]-2,2,2-трифторэтанол.

По способу, описанному в примере 1, исходя из 4-фтор- α,α,α -трифторацетофенона и N-метилпиперазина получают последовательно:

4-(4-метилпиперазинил-1)- α, α, α -трифторацетофенон с т.пл. 54-55°;
1-[4-(4-метилпиперазинил-1)-фенил]-2,2,2-трифторэтанол с т.пл. 192°С.
Вычислено, %: С 56,93; Н 6,25;

Н 10,21
 $C_{13}H_{17}F_3N_2O = 274,29$
Найдено, %: С 57,04; Н 6,36;
Н 10,20.

П р и м е р 8 1-(4-н-Гексадециламинофенил)-2,2,2-трифторэтанол.

Стадия А. (4-н-Гексадециламинофенил)-2,2,2-трифторэтанол.

4-н-Гексадециламино-2,2,2-трифторацетофенон.

В трехгорлую колбу помещают 30 г п-фтор- α, α, α -трифторацетофенона, 44,5 г свежеперегнанного н-гексадециламина, 21,55 г карбоната натрия и 75 мл безводного диметилсульфоксида. Смесь нагревают до 100° при перемешивании и выдерживают при этой температуре в течение 6-7 ч. Затем суспензию оставляют охлаждаться до обычной температуры и выливают ее в 400 мл воды, перемешивают в течение 1 ч и затем смесь экстрагируют 3 раза 30 мл эфира. Эфирные фазы объединяют, промывают водой, сушат и упаривают досуха. Получают 58,5 г маслянистого продукта, состоящего в основном из 4-(н-гексадециламино)- α, α, α -трифторацетофенона, который используют в таком виде на следующей стадии синтеза.

Стадия В. (4-н-Гексадециламинофенил)-2,2,2-трифторэтанол.

54 г 4-(н-гексадециламино)- α, α, α -трифторацетофенона растворяют в 260 мл метанола и добавляют небольшими порциями 9,97 г боргидрида натрия, подерживая температуру среды 10° при помощи наружного охлаждения. Реакционную смесь оставляют при перемешивании в течение 4 ч, затем избыток реактива разрушают путем добавления уксусной кислоты. После этого в реакционную смесь добавляют равный объем воды и после перемешивания в течение 1 ч отфильтровывают образовавшийся осадок. Его промывают водой до нейтральной реакции промывных вод и сушат при 60° при пониженном давлении. Получают 50,7 г (4-н-гексадециламинофенил)-2,2,2-трифторэтанола, который перекристаллизовывают для анализа из изопропилового эфира.

Т.пл. чистого продукта 63-64°.
Вычислено, %: С 69,36; Н 9,70;
Н 3,37

$C_{24}H_{30}F_3NO = 415,59$
Найдено, %: С 69,40; Н 9,39;
Н 3,45.

Продукт растворим в разбавленных растворах кислот, например соляной или уксусной.

П р и м е р 9. 4-[(2,2,2-Трифтор-1-оксиэтил)-4-аминофенил]-1-(фенил-2-этил)-пиперидин.

По способу, описанному в примере 8, исходя из 4-фтор- α, α, α -трифторацетофенона и 1-(фенил-2-этил)-4-аминопиперидина получают последовательно:

4-[(2,2,2-трифтор-1-этанол)-4-аминофенил]-1-(фенил-2-этил)-пиперидин;
4-[(2,2,2-трифтор-1-оксиэтил)-4-аминофенил]-1-(фенил-2-этил)-пиперидин с т.пл. 120-122° (эфир-пентан).

Это соединение растворяют в точно рассчитанном эквивалентном количестве 0,1 н. соляной кислоты. Хлоргидрат выделяют путем упаривания растворителя.

Вычислено, %: С 66,65; Н 6,66;
Н 7,40

$C_{21}H_{25}F_3N_2O = 378,44$
Найдено, %: С 66,68; Н 6,85;
Н 7,27.

П р и м е р 10. 1-(4-Ацетаминифенил)-1-этокси-2,2,2-трифторэтан.

6,6 г 4-п-ацетаминифенил-2,2,2-трифторэтанол, полученного в примере 1, растворяют в 75 мл этанола и к нему добавляют раствор, полученный действием 0,5 г натрия на 25 г этанола. Смесь оставляют на 1 ч при комнатной температуре, затем упаривают досуха в вакууме.

Полученную таким образом натриевую соль растворяют в 30 мл диметилформамида при температуре окружающей среды, затем после полного растворения, раствор охлаждают до 10° и добавляют к нему 4,2 мл предварительно охлажденного до 0° этилбромидом. При добавлении этилбромидом реакционную смесь охлаждают в бане с водой и льдом. Затем дают температуре реакционной смеси подняться до комнатной и продолжают перемешивание в течение 4 ч.

После этого смесь разбавляют равным объемом воды и экстрагируют 3 раза метиленхлоридом. Отделяют орга-

нические фазы, промывают их 5%-ным раствором карбоната натрия, затем водой, сушат и отгоняют растворитель досуха.

Маслянистый остаток постепенно кристаллизуется. Получают 6,35 г. неочищенного продукта, который растворяют в бензоле, затем добавляют циклогексан. Выпавший в осадок 1-(4-ацетиламинофенил)-1-этокси-2,2,2-трифторэтан хроматографируют на колонке с двуокисью кремния и элюируют смесью равных количеств циклогексана и этилацетата. Получают 2,9 г. чистого продукта с т.пл. 132-134°C.

Вычислено, %: С 55,17; Н 5,40;
N 5,36.

$C_{12}H_{14}F_3NO = 261,25$

Найдено, %: С 55,33; Н 5,48;
N 5,43.

Это соединение нерастворимо в воде, но растворимо в обычных органических растворителях.

Пример 11. d,l-1-[(4-Циклобутиламино)фенил]-2,2,2-трифторэтанол.

По способу, описанному в примере 8, исходя из 4-фтор- α, α, α -трифторацетофенона и циклобутиламина получают [(4-циклобутиламино)фенил]-2,2,2-трифторэтанол с т.пл. 90-92°.

Вычислено, %: С 57,71; Н 5,82;
N 5,62

$C_{12}H_{11}F_3NO = 246,75$

Найдено, %: С 57,60; Н 5,79;
N 5,31.

Пример 12. d,l-1-[(4-Циклопентиламино)-фенил]-2,2,2-трифторэтанол.

По способу, описанному в примере 8, исходя из 4-фтор- α, α, α -трифторацетофенона и циклопентиламина получают 1-[(4-циклопентил)-фенил]-2,2,2-трифторэтанол с т.пл. 100-101°.

Вычислено, %: С 60,22, Н 6,22;
N 5,40

$C_{13}H_{16}F_3NO = 259,27$

Найдено, %: С 59,96; Н 6,47,
N 5,40.

Пример 13. 1-(4-Трет-бутиламинофенил)-2,2,2-трифторэтанол.

По способу, описанному в примере 8, исходя из 4-фтор- α, α, α -трифторацетофенона и трет-бутиламина получают последовательно:

1-(4-трет-бутиламинофенил)- α, α, α -трифторацетофенон (т.кип. 120°/0,05 мм)

1-(4-трет-бутиламинофенил)-2,2,2-трифторэтанол с т.пл. 87-89°.

Вычислено, %: С 58,53; Н 6,14;
N 5,69; F 29,14

$C_{12}H_{16}F_3NO = 247,26$

Найдено, %: С 58,39; Н 6,21;
N 5,74; F 23,09.

Фармакологическое исследование соединений проводят следующим образом.

Острую токсичность определяют на партиях из 10 мышей, которым испытываемые соединения вводят орально в постепенно возрастающих дозах. Мышей наблюдают в течение 8 сут, и подсчитывают количество мертвых.

Вводимые дозы постепенно увеличивают от 800 мг/кг до 4 г/кг. В большинстве случаев смерть констатируют только начиная с доз 1,5 г/кг. Средняя летальная доза находится, как правило, где-то возле 2 г/кг.

Противовоспалительное действие определяют при помощи пробы на каррагенин по методу, описанному Винтером. Крысам, предварительно голодавшим, вводят подкожно испытываемое соединение в виде суспензии или в виде раствора в воде. Через полчаса в подошвенный апоневроз правой лапы крысы вводят 1%-ный раствор каррагенина. Объем лапы крысы измеряют через 3 ч после инъекции и сравнивают с объемом необработанной лапы. Изучаемые соединения вводят в дозах от 20 до 320 мг/кг. Как правило, доза, вызывающая уменьшение объема воспаленной лапы на 50% по сравнению с нормальной лапой, составляет приблизительно 150 мг/кг.

Болеутоляющее действие соединений определяют методом судорог после перитональной инъекции фенилбензохинона по методу, описанному Хендершотом. Партии из 10 мышей получают интраперитонально дозу 1 мкг/кг фенилбензохинона. Предварительно, до инъекции, мыши получают орально в виде раствора или суспензий в водном носителе испытываемое соединение в постепенно повышающейся дозе от 25 до 400 мг/кг. Средняя активная доза, которая вызывает уменьшение количества скручиваний на 50% по сравнению с контрольными животными, получавшими только фенилбензохинон, составляет в зависимости от соединений от 50 до 100 мг/кг.

В тех же условиях средняя активная доза ацетилсалициловой кислоты

составляет приблизительно 150 мг/кг фенилбутазона - 140 мкг/кг и дифенилпирамида - приблизительно 100 мг/кг.

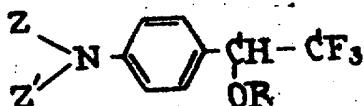
Жаропонижающее действие соединений общей формулы I исследуют при помощи теста, описанного Лу и сотр. Этот тест заключается в том, что у крысы вызывают гипертермический криз путем подкожного введения пивных дрожжей.

Испытываемые соединения вводят орально в виде суспензии в воде, смешанной со смолой, через 19 ч после введения пивных дрожжей. Температуру измеряют через 1-5 ч после приема соединений при помощи термического зонда. Вводят дозы от 25 до 200 мг/кг. Изменения температуры порядка 2° наблюдают у животных, получивших только пивные дрожжи, у животных, обработанных испытуемыми соединениями, наблюдают только ограниченное повышение температуры, а именно через 3 и 4 ч после приема испытываемого соединения. Самые высокие дозы вызывают понижение температуры животных до начальной.

Партия животных получает в тех же условиях водную суспензию парацетамола в дозах от 50 до 500 мг/кг. Полезная доза явно вдвое больше дозы соединений формулы I.

Формула изобретения

1. Способ получения производных 1-(4-аминофенил)-2,2,2-трифторэтанола общей формулы I

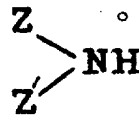


где Z - водород, C₁₋₆-алкил, низший циклоалкил, ацильный остаток (низший алкил) - карбоновой кислоты, хлорбензойной кислоты или пиридинкарбоновой кислоты формулы A



и Z - водород
или Z и Z' вместе с N образуют остаток N-(низший алкил)-пиперидина или N-фенил-(низший алкил)-пиперидина;

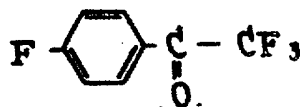
R - водород или низший алкил, а также солей соединений формулы I, отличающийся тем, что амин общей формулы II



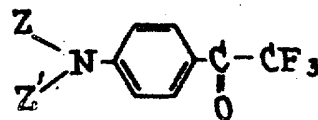
где Z - водород, C₁₋₆-алкил или низший циклоалкил;

Z' - водород,

или Z и Z' вместе образуют остаток N-(низший алкил)-пиперидина или N-[N-фенил-(низший алкил)]-пиперидина, вводят во взаимодействие с 4-фторфенилкетонном формулы III

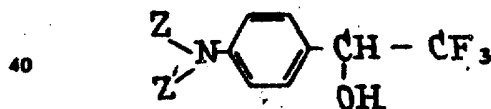


выделяют промежуточный 4-аминофенилкетон общей формулы IV



где Z и Z' имеют указанные в формуле II значения,

восстанавливают его боргидридом натрия и выделяют 4-аминофенилэтанол общей формулы V



где Z и Z' имеют указанные в формуле II значения, в свободном виде или в виде его соли, и/или соединение общей формулы IV, где Z и Z' - водород, ацилируют хлорангидридом (низший алкил)-карбоновой, хлорбензойной или пиридинкарбоновой кислоты общей формулы A в присутствии органического основания и восстанавливают промежуточный продукт боргидридом натрия и/или соединение общей формулы V, где Z и Z' имеют указанные в формуле I значения, алкилируют (низший алкил)-галогенидом в присутствии этилата натрия и выделяют целевой продукт в свободном виде или его соли.

Источники информации,
принятые во внимание при экспертизе
1. Машковский М. Д. Лекарственные
средства. М., "Медицина", 1972, т.1,
с.109-111.

2. Бюлер К., Пирсон Д. Органические
синтезы. М., "Мир", 1973, ч.1, с.504-
507.

3. Там же, с.223.

Составитель Ю. Хропов
Редактор Н. Безродная Техред А. Ач Корректор С. Шекмар

Заказ 2849/79 Тираж 448 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4