

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

84340

Opis patentowy
przedrukowano ze względu
na zauważone błędy

MKP C07c 91/16

Int. Cl.² C07C 91/40

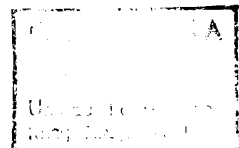
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 12.10.70 (P. 174655)

Pierwszeństwo: 28.08.70 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.73

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach (Republika
Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych, zasadowo podstawionych trzeciorzędowych butanoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, zasadowo podstawionych trzeciorzędowych butanoli o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, a R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają proste lub rozgałęzione grupy alkilowe, dwualkiloaminoalkilowe, cykloalkilowe, fenyłowe, aryloalkilowe lub adamantyłowe, przy czym jeden z symboli R_2 lub R_3 może także oznaczać atom wodoru, lub razem z atomem azotu tworząc ewentualnie podstawiony przez grupy hydroksylowe, alkoksylowe, fenyłowe lub niższe grupy alkilowe, pierścień piroolidynowy, piperidynowy, piperazynowy, morfolinowy, heksametylenoiminowy lub kamfidynowy, a R_4 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową, cykloalkilową, norbornylową, fenyłową aralkilową, naftylową, pirydylową lub tienylową, lub grupę cykloalkilową podstawioną grupami hydroksylowymi lub niższymi grupami alkilowymi, lub podstawioną grupami hydroksylowymi, alkilowymi, alkoksylowymi, alki-lotiolowymi, trójfluorometyłowymi, fenyłowymi, fenoksylowymi lub atomami fluoru, chloru lub bromu, grupę fenyłową, jak również ich soli addycyjnych z kwasami.

Związki o wyżej wymienionym wzorze 1, jak również ich sole addycyjne z kwasami posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działając uspokajająco, przeciwwymiotnie i hamując pro-

2

ces owrzodzenia, poza tym niektóre wykazują także działanie pobudzające.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez chlorowcowanie związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie. Chlorowcowanie prowadzi się za pomocą środka chlorowcującego, na przykład chlorowania chlorem, chlorkiem siarczyny lub jodochlorkiem fenyłowym, a bromowanie — bromem, jodobromem lub nadbromkiem pirydynowym, korzystnie w rozpuszczalniku, na przykład w 50—100% kwasie octowym, chlorku metylenu, chloroformie, czterochlorku węgla, dwusiarczaniu węgla, eterze lub dioksanie, w temperaturach od 0° do 50°C. Na 1 mol związku o wzorze ogólnym 2, w postaci zasady lub soli na przykład monodwu- lub trójchlorowodoru, stosuje się 1 lub 2 mole środka chlorowcującego lub jego niewielki nadmiar. Powstałą podczas reakcji sól kwasu chlorowcowodorowego można wyizolować w tej postaci lub przeprowadzić w zasadę w sposób znany.

Otrzymane związki o wzorze 1 można przeprowadzić w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi. Odpowiednimi kwasami są na przykład kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, p-toluenosulfonowy, fosforowy, mlekowy, cytrynowy, winowy, maleinowy, szczawiowy.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2 wytwarza się na przykład

w reakcji Grignard'a z odpowiednich butyrofenonów lub z odpowiedniego ketonu o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_4 mają wyżej podane znaczenie.

Jak już wyżej wspomniano, nowe związki o wzorze ogólnym 1, jak też ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Związki działają uspokajająco, przeciwwymiotnie i hamująco na proces owrzodzenia, poza tym niektóre z nich wykazują także działanie pobudzające. Uspokajające i podniecające działanie oznaczono, na przykład przez pomiar spontanicznej ruchliwości (miesni) u myszy według metody H. Friebe'a, S. Sommer'a i K. S. Vardan'a (Arzneimittelforschung 9 126 (1959)), działanie przeciwwrzdowe określano metodą K. Tagaki i S. Okabe (Jap. J. Pharmac. 18 9—18 (1968)) a działanie przeciwwymiotne oznaczano na psach według metody H. L. Borison'a, S. c. Wang'a (Pharmacol. Rev. 5, 195 (1953)).

Działanie podniecające wykazują zwłaszcza te związki o wzorze ogólnym 1, które posiadają grupę N-metylo-piperazynową. Szczególnie dobre działanie uspokajające i przeciwwrzdowe wykazują związki pirolidynowe, piperidynowe i heksametylenoiminowe o wzorze ogólnym 1, w którym R_4 oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenyłową i cykloalkilową.

Nowe związki o wzorze 1 można do farmaceutycznego stosowania przerabiać na znane farmaceutyczne formy użytkowe, ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami czynnymi.

Dawka jednostkowa wynosi 10—40 mg, zwłaszcza 15—20 mg, a dawka dzienna wynosi 10—120 mg, zwłaszcza 20—80 mg.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwubromo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy

10 g alkoholu 4-amino- α -cykloheksylo- α -(3-piperydynopropylo)-benzylowego rozpuszcza się w 150 ml kwasu octowego, wkrapla powoli, mieszając, 10,1 g bromu, przy czym roztwór mętnieje, a po dodaniu 50 ml etanolu staje się klarowny. Mieszaninę tę wprowadza się mieszając do mieszaniny lodu z ługiem sodowym, utrzymując nieprzerwanie odczyn alkaliczny. Następnie ekstrahuje się chloroformem, ekstrakt chloroformowy suszy nad siarczanem sodu i rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Pozostałość rozciera się w eterze naftylowym z domieszką etanolu. Wykryształizowany produkt odsącza się pod próżnią, przemywa eterem naftowym i jeden raz przekryształizowuje z etanolu. Temperatura topnienia: 121—124°C, temperatura topnienia chlorowodoru: 139—141°C (rozkład), temperatura topnienia p-toluenosulfonianu: 127,5—129,5°C (rozkład).

Przykład II. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwubromo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy

1 g alkoholu 4-amino-3-bromo- α -cykloheksylo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowego rozpuszcza się w 40 ml kwasu octowego. Do roztworu wkrapla się, mieszając, 0,49 g bromu rozpuszczonego w 5 ml kwasu octowego, po czym miesza się jeszcze

w ciągu 1 godziny. Roztwór ten wprowadza się, mieszając, do mieszaniny lodu z ługiem sodowym, utrzymując odczyn alkaliczny.

Następnie ekstrahuje się chloroformem, ekstrakt suszy nad siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik w próżni. Pozostałość rozciera się z eterem naftowym, zawierającym niewielką ilość etanolu, wykryształizowany produkt odsącza się pod próżnią, przemywa eterem naftowym i jeden raz przekryształizowuje z etanolu. Temperatura topnienia: 121—124°C.

Przykład III. Alkohol 4-amino-3-bromo- α -cykloheksylo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy

10 g alkoholu 4-amino- α -cykloheksylo- α -(3-piperydynopropylo)-benzylowego rozpuszcza się w 150 ml kwasu octowego. Do roztworu wkrapla się powoli, mieszając, w temperaturze 15°C, 5,05 g bromku w 50 ml kwasu octowego. Roztwór wprowadza się mieszając, do mieszaniny lodu z 10 n ługiem sodowym, utrzymując stale odczyn alkaliczny.

Następnie ekstrahuje się chloroformem, fazę chloroformową suszy nad siarczanem sodu i rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Pozostałość chromatografuje się na 400 g zasadowego tlenku glinu (Woelm, I stopień aktywności). Jako eluent stosuje się chloroform, do którego dodaje się wzrastającą ilość octanu etylu aż do osiągnięcia układu 1:1. Połączone frakcje zawierające wytworzoną substancję odparowuje się w próżni do sucha i pozostałość przekryształizowuje z mieszaniny eteru naftowego i etanolu. Temperatura topnienia: 137—139°C.

Przykład IV. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwuchloro- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy

25 g alkoholu 4-amino- α -cykloheksylo- α -(3-piperydynopropylo)-benzylowego rozpuszcza się w 250 ml kwasu octowego, dodaje 25 g octanu sodu i mieszając wlewa do tego od razu całą porcję roztworu 9,75 g chlorku w 150 ml kwasu octowego.

Mieszaninę tę wprowadza się, mieszając, do lodu z ługiem sodowym, utrzymując odczyn alkaliczny. Następnie ekstrahuje się chloroformem, ekstrakt przemywa roztworem wodorosiarczyny sodowego, suszy nad siarczanem sodu i rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Pozostałość chromatografuje się na 300 g żelu krzemionkowego. Jako eluent stosuje się octan etylu. Połączone frakcje zawierające substancję, odparowuje się w próżni do sucha, rozpuszcza w acetonie, ogrzewa do wrzenia z niewielką ilością aktywowanego węgla, przesącza, znów odparowuje w próżni do sucha i przekryształizowuje z etanolu. Temperatura topnienia: 143—145°C.

Przykład V. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwuchloro- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy

4 g alkoholu 4-amino-3-chloro- α -cykloheksylo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowego rozpuszcza się w 100 ml kwasu octowego. Do tego dodaje się, mieszając od razu całą porcję roztworu, 0,8 g chlorku w 20 ml kwasu octowego, miesza jeszcze przez 1 godzinę i nadal mieszając wlewa do mieszaniny lodu z 10 n ługiem sodowym, utrzymując odczyn

alkaliczny. Następnie ekstrahuje się chloroformem, fazę chloroformową suszy nad siarczanem sodu i rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Pozostałość chromatografuje się na 40 g żelu krzemionkowego. Jako eluent stosuje się octan etylu. Połączono frakcje zawierające wytwarzaną substancję odparowuje się w próżni do sucha i przekrystalizowuje z mieszaniny eteru naftowego i etanolu. Temperatura topnienia: 143—145°C.

Przykład VI. Alkohol 4-amino-3-bromo-5-chloro- α -cykloheksylo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy

5 g alkoholu 4-amino-3-bromo- α -cykloheksylo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowego rozpuszcza się w 100 ml kwasu octowego. Do tego roztworu wlewa się, mieszając, od razu całą porcję roztworu 1 g chloru w 20 ml kwasu octowego, po czym miesza się jeszcze w ciągu godziny. Mieszaninę tę wlewa się, mieszając, do lodu z nadmiarem 10 n ługu sodowego, po czym ekstrahuje chloroformem. Fazę chloroformową suszy się nad siarczanem sodu i rozpuszczalnik odparowuje w próżni. Pozostałość chromatografuje się na 50 g żelu krzemionkowego. Połączone frakcje zawierające substancję, odparowuje się do sucha w próżni i przekrystalizowuje z mieszaniny eteru naftowego i etanolu. Temperatura topnienia: 137—139, temperatura topnienia chlorowodoru: 139—141°C (rozkład).

Przykład VII. Alkohol 4-amino-3-bromo-5-chloro- α -cykloheksylo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 137—139°C wytwarza się z alkoholu 4-amino-3-chloro- α -cykloheksylo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie II.

Przykład VIII. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwubromo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 186,5—188°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -cykloheksylo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład IX. Alkohol 4-amino-3-bromo- α -cykloheksylo- α -(3-pirolidino-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 153—155°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -cykloheksylo- α -(3-pirolidino-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie III.

Przykład X. Alkohol 4-amino-3-chloro- α -cykloheksylo- α -(3-pirolidino-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 144—146°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -cykloheksylo- α -(3-pirolidino-propylo)-benzylowego i chloru analogicznie jak w przykładzie V.

Przykład XI. Alkohol 4-amino-3-bromo-5-chloro- α -cykloheksylo- α -(3-pirolidino-propylo)-benzylowy o temperaturze topnienia: 167—169°C wytwarza się z alkoholu 4-amino-3-bromo- α -cykloheksylo- α -(3-pirolidino-propylo)-benzylowego i chloru analogicznie, jak w przykładzie VI.

Przykład XII. Alkohol 4-amino-3-bromo-5-chloro- α -cykloheksylo- α -(3-heksametylenoimino-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 135—136°C wytwarza się z alkoholu 4-amino-3-chloro- α -cykloheksylo- α -(3-heksametylenoimino-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie II.

Przykład XIII. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwuchloro- α -(3-heksametylenoimino-propylo)-benzylowy o temperaturze topnienia: 138—139,5°C wytwarza się z alkoholu 4-amino-3-chloro- α -cykloheksylo- α -(3-heksametylenoimino-propylo)-benzylowego i chloru analogicznie, jak w przykładzie V.

Przykład XIV. Alkohol 4-amino-3-bromo- α -(4-fluoro-fenilo)- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 121—123°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -(4-fluoro-fenilo)- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie III.

Przykład XV. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(4-fluoro-fenilo)- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia 124,5—126°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -(4-fluoro-fenilo)- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XVI. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(4-fluoro-fenilo)- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy o temperaturze topnienia: 150—151,5°C wytwarza się z alkoholu 4-amino-3-bromo- α -(4-fluoro-fenilo)- α -(3-pirolidino-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie II.

Przykład XVII. Alkohol 4-amino-3,5-dwubromo- α -(4-fluoro-fenilo)- α -(3-heksametylenoimino-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 127,5—129°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -(4-fluoro-fenilo)- α -(3-heksametylenoimino-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XVIII. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo- α -(3-dwuetyloamino-propylo)-3,5-dwuchloro-benzylowy, o temperaturze topnienia: 85—86°C wytwarza się z alkoholu 4-amino-3-chloro- α -cykloheksylo- α -(3-dwuetyloamino-propylo)-benzylowego i chloru analogicznie, jak w przykładzie V.

Przykład XIX. Alkohol 4-amino- α -(3-etyloamino-propylo)- α -cykloheksylo-3,5-dwubromo-benzylowy, o temperaturze topnienia: 131—133°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -(3-etyloaminopropylo)- α -cykloheksylo-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie I.

Przykład XX. Alkohol 4-amino- α -cykloheksylo-3,5-dwubromo- α -(3-(4-hydroksy-piperydino)-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 161,5—163°C wytwarza się z alkoholu 4-amino-3-bromo- α -cykloheksylo- α -(3-(4-hydroksy-piperydino)-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie II.

Przykład XXI. Alkohol 4-amino-3-bromo- α -cykloheptylo- α -(3-pirolidino-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 145—147°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -cykloheptylo- α -(3-pirolidino-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie III.

Przykład XXII. Alkohol 4-amino-3-bromo- α -cykloheksylo- α -(3-(4-metylo-piperydino)-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 153—155°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -cykloheksylo- α -(3-(4-metylo-piperydino-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie III.

Przykład XXIII. Alkohol 4-amino-3-bromo- α -fenilo- α -(3-pirolidino-propylo)-benzylowy, o tem-

peraturze topnienia: 109—111°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -fenylo- α -(3-pirolidyno-propylo)-benzylowego i bromu analogicznie, jak w przykładzie III.

Przykład XXIV. Alkohol 4-amino-3-bromo- α -cyklopentylo- α -(3-pirolidyno-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 136—137°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -cyklopentylo- α -(3-pirolidyno-propylo)-benzylowego analogicznie, jak w przykładzie III.

Przykład XXV. Alkohol 4-amino-3-chloro- α -cykloheksylo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowy, o temperaturze topnienia: 123—126°C wytwarza się z alkoholu 4-amino- α -cykloheksylo- α -(3-piperydino-propylo)-benzylowego i chloru analogicznie, jak w przykładzie IV.

Zastrzeżenia patentowe

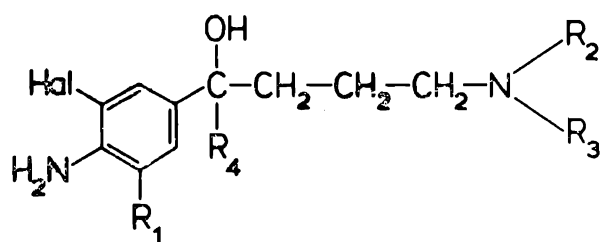
1. Sposób wytwarzania nowych, zasadowo podstawionych trzeciorzędowych butanoli o wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają proste lub rozgałęzione grupy alkilowe, dwualkiloaminoalkilowe, cykloalkilowe, fenyłowe, aryloalkilowe lub adamantylowe, przy czym jeden z symboli R_2 lub R_3 może oznaczać także atom wodoru, lub razem z atomem azotu oznaczają ewentualnie podstawione grupy hydroksylowymi, alkoksylowymi, fe-

nyłowymi lub niższymi grupami alkilowymi, pierścień pirolidynowy, piperydynowy, piperazynowy, morfolinowy, heksametylenoiminowy lub kamfidynowy, a R_4 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową, cykloalkilową, norbornylową, fenyłową, aralkilową, naftylową, pirydyłową lub tienylową, podstawioną grupami hydroksylowymi lub niższymi grupami alkilowymi grupę cykloalkilową, lub podstawioną grupami hydroksylowymi, alkilowymi, alkoksylowymi, alkilotiolowymi, trójfluorometyłowymi, fenyłowymi i fenoksylowymi lub atomami fluoru, chloru lub bromu grupę fenyłową, jak również ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, chlorowcuje się w obecności rozpuszczalnika, a otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z fizjologicznie dopuszczalnym nieorganicznym lub organicznym kwasem.

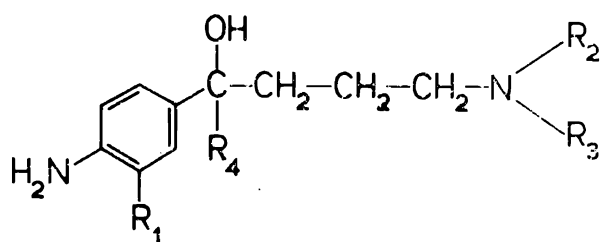
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowcowanie prowadzi się w temperaturach od 0 do 50°C.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że jako środek chlorowcujący stosuje się chlor, chlorek sulfurylu, jodochlorek fenyłowy, brom, bromek jodu lub nadbromek pirydyniowy.

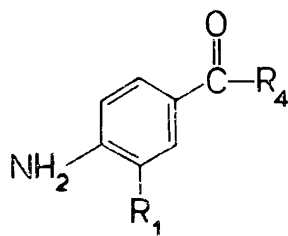
4. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że na 1 mol związku o wzorze ogólnym 2 stosuje się 1 lub 2 mole środka chlorowcującego lub jego niewielki nadmiar.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3

