



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 11.09.73 (P. 165148)

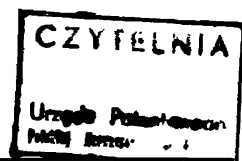
Pierwszeństwo: 11.09.72 Austria

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.74

Opis patentowy opublikowano: 19. 03. 1977

MKP C07c 93/08

Int. Cl.² C07C 93/08



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chemie Linz Aktiengesellschaft, Linz (Austria)

Sposób wytwarzania nowych eterów zasadowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych eterów zasadowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik benzylowy lub rodnik allylowy, zaś R₂ oznacza rodnik alkenylowy, aryloalkenylowy, chlorowcoalkenylowy, alkinylowy, cykloalkilowy lub cykloalkilidenometylowy oraz ich soli.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku charakteryzują się dobrym działaniem przeciwbólowym, wykazując równocześnie antagonizm w stosunku do morfiny.

Zasadowe etery zawierające w cząsteczce ugrupowanie dwufenylopropanowe znane są z austriackich opisów patentowych nr nr 270617, 255400, 255401, 264501 i 266085. Wszystkie te związki nie są w grupie aminowej podstawione nienasyconymi rodnikami alkilowymi ani cykloalkilowymi i wykazują częściowe właściwości znieczulające, lecz brak im zdolności przeciwdziałania morfinie.

Według austriackich opisów patentowych nr nr 255400 i 264501 etery takie wytwarza się drogą przemiany eterów benzylodrylowych przy pomocy amidków alkalicznych w związki metali z węglem i reakcji tych związków z odpowiednimi halogenkami aminoetylowymi. Jako rozpuszczalnik w obu etapach stosuje się ciekły amoniak.

2

Znanym jest fakt, że przy regularnym stosowaniu morfiny i innych silnych środków uśmierzających o działaniu narkotycznym obserwuje się powstawanie nawyku prowadzącego do fizycznego i psychicznego uzależnienia od zażywania leku. Fakt ten ogranicza w znacznym stopniu terapeutyczną przydatność znanych środków przeciwbólowych. Związki charakteryzujące się zdolnością przeciwdziałania morfinie mogą wywoływać u wykazujących morfinizm zwierząt objawy abstynencji.

Dzięki temu, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku obok działania antagonistycznego w stosunku do morfiny posiadają również właściwości przeciwbólowe, można je używać w charakterze leków uśmierzających bóle i nie powodujących nabywania nałogu.

Znane są liczne związki wykazujące antagonizm względem morfiny i posiadające przy tym zdolność częściowego uśmierzenia bólu. Jednakowoż są to zazwyczaj heterocykliczne związki o bardzo złożonej budowie, a więc takie, w których atom, stanowiący o zasadowym charakterze związku, wbudowany jest w pierścień węglowy. W odróżnieniu od znanych związków, związki wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają nieskomplikowaną strukturę czysto alifatycznej aminy.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega według wynalazku na tym, że eter benzylodrylowy o ogólnym wzorze 2, w którym R ma

wyżej określone znaczenie, poddaje się w obecności ciekłego amoniaku jako rozpuszczalnika, reakcji z amidami alkalicznymi, a powstające przy tym węglowe związki metali alkalicznych o wzorze 3, w którym Me oznacza atom metalu alkalicznego, a R ma takie samo znaczenie jak określono powyżej, poddaje również w obecności ciekłego amoniaku reakcji z zawierającymi przy atomie azotu podstawnik halogenkami aminoetylowymi o ogólnym wzorze 4, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a R_1 i R_2 mają takie samo znaczenie jak określono powyżej, względnie z ich solami, a następnie wytworzone tą drogą zasady przeprowadza się w sole, względnie z wytwarzanych soli otrzymuje się wolne zasady.

Jako amidki można w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku stosować np. amidek sodu lub potasu. Bardzo korzystnie jest wytwarzać amidki wprost w ciekłym amoniaku przez dodanie metalu alkalicznego i odpowiedniego katalizatora, np. azotanu żelazowego i dopiero potem wprowadzać tam eter o wzorze 2. Stosować można stechiometryczną ilość, bądź też nadmiar amidku alkalicznego. Jeżeli w charakterze substratu użyte zostaną sole, to należy odpowiednio zwiększyć ilość amidku alkalicznego.

Przy przerobie mieszaniny reakcyjnej, po oddestylowaniu ciekłego amoniaku, najkorzystniej jest wyodrębniać związki o wzorze 1 z mieszaniny przez traktowanie kwasami nieorganicznymi.

Z kwaśnych roztworów można wyodrębniać sole związków o wzorze 1 jako takie, bądź też można je przeprowadzać w wolne zasady lub sole innych kwasów. Można wymienić np. następujące sole: chlorowodorki, siarczany, winiany, migdalan, fumarany, cykloheksyloamidodisulfoni.

Wolne zasady uzyskuje się znanymi sposobami.

Część halogenków stosowanych w charakterze substratów do wytwarzania związków o wzorze 1 stanowią związki nowe, dotychczas nieznanne. Wytwarzać można je drogą reakcji odpowiednio aminoetanolu z chlorkiem tionyłu. Natomiast aminoetanol otrzymuje się przez reakcję tlenku etylenu z odpowiednią aminą pierwszorzędową.

Przykład I. Do sporządzonej z 28,1 g azotku sodu i 700 ml ciekłego amoniaku zawiesziny wkrapla się roztwór 119 g eteru benzhydrolometylowego w 150 ml eteru. Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny, a następnie zadaje po kropki roztworem 72 g β -chloroetylo-alliloaminy w 200 ml toluenu i nadal miesza w ciągu dalszych 2 godzin. Amoniak odparowuje się, pozostałość zadaje kwasem solnym i oddziela wykrystalizującą sól. Otrzymuje się 71,3 g chlorowodorku 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-alkilaminopropanu, co odpowiada 39% wydajności teoretycznej. Otrzymany chlorowodorek topnieje w temperaturze 134–136°C, a następnie przechodzi ponownie w postać krystaliczną o końcowej temperaturze topnienia 153°C.

Przykład II. Z 14,0 g amidku sodu sporządza się zawieszinę w 500 ml ciekłego amoniaku i wkrapla roztwór 59,5 g eteru benzhydrolometylowego w 100 ml eteru. Mieszaninę miesza się

w ciągu 1 godziny i zadaje stopniowo 53,6 g chlorowodorku β -chloroetylokrotyloaminy o temperaturze topnienia 163–168°C, a następnie miesza w ciągu 2 godzin. Dalszy tok postępowania jest taki sam, jak w przykładzie I. Tym sposobem otrzymuje się 41,3 g chlorowodorku 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-krotyloaminopropanu, co odpowiada 42% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu, po przekrystalizowaniu z zawierającego wodę etanolu, wynosi 178–180°C.

Przykład III. Do 400 ml ciekłego amoniaku dodaje się 20 mg azotanu żelazowego jako katalizatora, a następnie wprowadza 3,3 g potasu i miesza aż do zaniku niebieskiego zabarwienia. Do mieszaniny wkrapla się na koniec 16,0 g eteru benzhydrolometylowego i miesza w ciągu 1 godziny. Następnie wkrapla się roztwór 11,0 g β -chloroetylo-cyklopropylometylo-aminy (której chlorowodorek topnieje w temperaturze 156–158°C) w 80 ml eteru i miesza w ciągu 2 godzin. Dalsze postępowanie przy obróbce mieszaniny odbywa się w taki sam sposób, jak podane jest w przykładzie I. Tym sposobem otrzymuje się 12,7 g chlorowodorku 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-(cyklopropylometylo)-aminopropanu, co odpowiada 48% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu, po przekrystalizowaniu z wody, wynosi 179–180°C.

Przykład IV. Stosując 7,0 g amidku sodu oraz 31,8 g eteru benzhydrolometylowego w środowisku 500 ml ciekłego amoniaku prowadzi się proces sposobem, podanym w przykładzie I. Następnie do mieszaniny wkrapla się roztwór 21,0 g β -chloroetyloallilometyloaminy w 50 ml eteru i całość miesza się w ciągu 2 godzin.

Po odparowaniu amoniaku do pozostałości dodaje się wody i zakwasza przy pomocy kwasu solnego. Warstwę wodną oddziela się, alkalizuje i ekstrahuje eterem. Po oddestylowaniu eteru otrzymuje się 24,2 g 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-metyloallilaminopropanu w postaci gęstej oleistej cieczy wrzącej pod ciśnieniem 0,07 bara w temperaturze 134°C. Uzyskana wydajność stanowi 52% wydajności teoretycznej.

Z uzyskanego produktu można wytworzyć chlorowodorek przez rozpuszczenie zasady w eterze lub benzenie i następne przepuszczenie przez roztwór chlorowodoru aż do uzyskania kwaśnego odczynu środowiska. Następuje wtedy wytrącanie się chlorowodorku. Produkt ten odsącza się na nucz, a jego temperatura topnienia wynosi 116–118°C.

Sposobem opisanym w przykładach I–IV wytworzyć można następujące związki:

1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-dwuallilaminopropan w postaci oleistej zasady, której chlorowodorek topnieje w temperaturze 143–145°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-(trans- γ -chlorallilo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 174–176°C.

Migdalan 1,1-dwufenylo-1-butoksy-3-(β -cykloheksylidenoetylo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 126–129°C.

Wodzian bromowodorku 1,1-dwufenylo-1-etoksy-

-3-alliloaminopropanu; temperatura topnienia = 81–87°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-metyloalliloaminopropanu. Temperatura topnienia = 173–175,5°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-propoksy-3-alliloaminopropanu; temperatura topnienia = 164–167°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-propoksy-3-allilometyloaminopropanu; temperatura topnienia = 125–128°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-krotyloaminopropanu; temperatura topnienia = 182–185°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-krotylometyloaminopropanu; temperatura topnienia = 133–135°C.

Migdan 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3(β -metyloallilo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 160°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3(β -metyloallilo)-metylo-aminopropanu; temperatura topnienia = 169–173°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3(β -metyloallilo)-metylo-aminopropanu; temperatura topnienia = 99–103°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3(γ - γ -dwumetyloallilo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 138–140°C; po krystalizacji z wody: temperatura topnienia = 85–88°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3(γ , γ -dwumetyloallilo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 183–184,5°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-propoksy-3(γ , γ -dwumetyloallilo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 156–159°C.

Wodorofumaran 1,1-dwufenylo-1-propoksy-3(γ , γ -dwumetyloallilo)-metyloaminopropanu; temperatura topnienia = 130–135°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-cynamyloaminopropanu; temperatura topnienia = 195–198°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-cynamyloaminopropanu; temperatura topnienia = 214–218°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-cynamylometylo-aminopropanu; temperatura topnienia = 183–188°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-propoksy-3-cynamylo-metylo-aminopropanu; temperatura topnienia = 168–173°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3(p-metoksy-cynamylo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 166–169°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3(trans-chlorallilo)-metylo-aminopropanu; temperatura topnienia = 118–125°C.

Migdan 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3(β -chlorallilo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 134–137°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3(β -bromallilo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 168–172°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3(β -

-bromallilo)-metyloamino-propanu; temperatura topnienia = 183–186°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3(β -cykloheksylidenoetylo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 193–195°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-(cyklobutylometylo)-metylo-aminopropanu; temperatura topnienia = 151–155°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3(β -cykloheksylidenoetylo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 203–206°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-propargiloaminopropanu; temperatura topnienia = 161–163°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-propargiloaminopropanu; temperatura topnienia = 168–172°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-propargilo-metylo-aminopropanu; temperatura topnienia = 182–185°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-(cyklopropylometylo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 179–181°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-propoksy-3-(cyklopropylometylo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 170–174°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-(cyklopropylometylo)-metyloaminopropanu; temperatura topnienia = 168–169°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-(cyklopropylometylo)-metyloaminopropanu; temperatura topnienia = 154,5–156°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-propoksy-3-(cyklopropylometylo)-metyloaminopropanu; stanowiący bezpostaciowy proszek.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-(cyklobutylometylo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 194–196°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-(cyklobutylometylo)-metyloaminopropanu; temperatura topnienia = 129–130°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-benzyllo-alliloaminopropanu; temperatura topnienia = 148–151°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-benzylloalliloaminopropanu; temperatura topnienia = 165–167°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-dwualliloaminopropanu; temperatura topnienia = 155–156°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-propoksy-3-dwualliloaminopropanu; temperatura topnienia = 133–137°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-benzyllo-(cyklopropylometylo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 149–152°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-etoksy-3-benzyllo-(cyklopropylometylo)-aminopropanu; temperatura topnienia = 165–167°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-(cyklobutylometylo)-etyloaminopropanu; temperatura topnienia = 176–177°C.

Migdalan 1,1-dwufenylo-1-butoksy-3-alliloamino-
propanu; temperatura topnienia = 100—103°C.

Migdalan 1,1-dwufenylo-1-butoksy-3-krotyloami-
nopropanu; temperatura topnienia = 88—91°C.

Migdalan 1,1-dwufenylo-1-butoksy-3-(γ,γ -dwume-
tyloallilo)-aminopropanu; temperatura topnienia =
= 121—123°C.

Migdalan 1,1-dwufenylo-1-butoksy-3-(cykloheksy-
lidenetylo)-aminopropanu; temperatura topnienia
= 126—129°C.

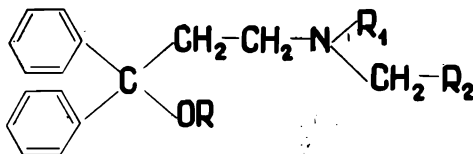
Migdalan 1,1-dwufenylo-1-butoksy-3-(cyklopropy-
lometylo)-aminopropanu; temperatura topnienia =
= 114—117°C.

Chlorowodorek 1,1-dwufenylo-1-metoksy-3-allilo-
propylo-aminopropanu; temperatura topnienia =
= 143—145°C.

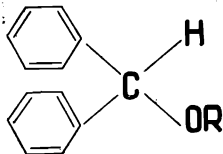
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych eterów zasadowych
o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik

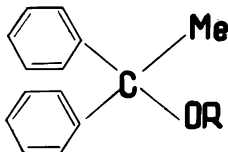
alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, R₁ ozna-
cza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik
benzylowy lub allilowy, zaś R₂ oznacza rodnik al-
kenylowy, aryloalkenylowy, chlorowcoalkenylowy,
alkynylowy, cykloalkilowy lub cykloalkilidenome-
tylowy, **znamienny tym**, że eter benzhydrylowy
o ogólnym wzorze 2, w którym R ma znaczenie
wyżej podane, poddaje się reakcji z amidkami me-
tali alkalicznych, przy zastosowaniu ciekłego am-
oniaku jako rozpuszczalnika, a powstające w wy-
niku tej reakcji związki metali alkalicznych o
wzorze 3, w którym Me oznacza atom metalu al-
kalicznego, a R ma wyżej określone znaczenie,
poddaje się reakcji, również w środowisku ciekłe-
go amoniaku, z podstawionymi przy atomie azotu
halogenkami aminoetylowymi o ogólnym wzorze
4, w którym Hal oznacza atom chlorowca a R₁
i R₂ mają wyżej określone znaczenie lub z ich
solami, a otrzymane zasady przeprowadza się na-
stępnie w sole, albo z soli otrzymuje się zasady
w wolnej postaci.



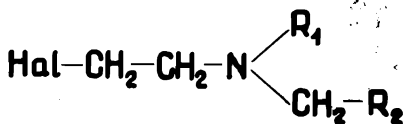
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4