



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20.XI.1962 (P 100 113)

Pierwszeństwo: 23.XI.1961 Finlandia

Opublikowano: 20.III.1965

Kl. 12 o, 25

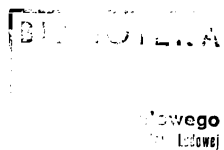
MKP

UKD

COyc
98/00

Twórca wynalazku: dr Chem. Hans Krieger

Właściciel patentu: Lääke Oy, Turku (Finlandia)



Sposób wytwarzania dwupierścieniowych aminoketonów lub ich soli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dwupierścieniowych aminoketonów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają alkil, cykloalkil, aryl, aralkil lub także razem z N pierścień heterocykliczny, ewentualnie zawierający dalszy heteroatom, na przykład pierścień pirolidynowy, piperidynowy, morfolinowy lub piperazynowy, który może być dodatkowo podstawiony niskocząsteczkową resztą alkilową, a X oznacza $-\text{CH}_2-$ lub $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$.

Wiadomo, że cykloalfatyczne ketony można przeprowadzić w aminoketony przez reakcję z formaldehydem i drugorzędowymi aminami, przy czym niektóre z tych aminoketonów są farmakologicznie czynne (patrz szwajcarski opis patentowy nr 347.829 — Badische Anilin — und Sodafabrik A.G.). Obecnie stwierdzono, że przez przeprowadzenie takiej reakcji z dwucyklo-(2,2,1)-heptanonem (2) i dwucyklo-(2,2,2)-oktanonem otrzymuje się związki o bardzo wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Według wynalazku nowe aminoketony wytwarza się przez reakcję dwucyklo-(2,2,1)-heptanonu (2) lub dwucyklo-(2,2,2)-oktanonu z aminami dwurzędowymi lub ich solami i formaldehydem w wodnym roztworze z dodatkiem kwasu mineralnego, przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną. Nieprzereagowany keton wyjściowy można odzyskać z mieszaniny reakcyjnej przez ekstrakcję za pomocą organicznego rozpuszczalnika, na przykład

2

eteru lub przez odpędzenie z parą wodną. Aminoketony można wydzielić z mieszaniny reakcyjnej bezpośrednio jako chlorowodorki albo po zalkalizowaniu jako wolne aminoketony. Te nowe dwupierścieniowe aminoketony są związkami trwałymi, które można bez rozkładu destylować. Podczas gdy wolne aminoketony słabo się rozpuszczają w wodzie lub są nierozpuszczalne, to sole ich, na przykład chlorowodorki lub bromki metylu rozpuszczają się w wodzie dobrze.

Nowe aminoketony są stosunkowo słabo toksyczne (na przykład podana podskórnie DL_{50} dla myszy wynosi około 800 mg/kg dla 3-dwumetyloaminometylo- i 3-piperidynometylo-dwucyklo-(2,2,1)-heptanonu (2) i wykazują w doświadczeniach przeprowadzanych na zwierzętach działanie analgetyczne (uśmierzające ból), odpowiadające działaniu kwasu acetylosalicylowego.

Otrzymane aminoketony można stosować także jako produkty pośrednie przy wytwarzaniu innych związków, a także można je mieszać z innymi odpowiednimi środkami leczniczymi.

Pochodne dwucyklo-(2,2,1)-heptanu występują jak wiadomo w postaciach izomerów endo-egzo według fig. 1. Obecnie wykryto, że grupa $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ we wzorze 1 zajmuje pozycję egzo, ponieważ na przykład w przypadku 3-dwumetyloaminometylo-dwucyklo-(2,2,1)-heptanonu (2) po usunięciu grupy karbonylowej według sposobu Huang-Minlon tworzy się egzo-3-dwumetyloamino-

metylo-dwucyklo-(2,2,1)-heptan, którego konfiguracja jest zabezpieczona.

Przykład I. 110 g dwucyklo-(2,2,1)-heptanu-(2) (1 mol) ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin z 123,5 g chlorowodoru morfoliny (1 mol) i 120 ml 40%-ego roztworu formaliny (1,6 mola) z dodatkiem 1 ml stężonego kwasu solnego. Po oziębieniu usuwa się nieprzereagowany dwucyklo-(2,2,1)-heptanon-(2) przez ekstrakcję eterem (lub bezpośrednio odpędza z parą wodną), a wodny roztwór alkaliczuje stałym węglanem potasowym i ponownie ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu roztworu eterowego i oddestylowaniu eteru, pozostałość destyluje się w wysokiej próżni. 3-morfolinometylo-dwucyklo-(2,2,1)-heptanon-(2) destyluje w temperaturze 102–106°/0,04 mm Hg, z wydajnością 72% teorii w stosunku do przereagowanego dwucyklo-(2,2,1)-heptanonu-(2). Roztwór wodny można także odparować pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany chlorowodorek otrzymać w stanie czystym przez przekrystalizowanie z n-propanolu. Jego temperatura topnienia wynosi 194,0–194,5°.

W tabelach 1 i 2 podano niektóre aminoketony wytworzone według wynalazku, wywodzące się z dwucyklo-(2,2,1)-heptanonu-(2), właściwości fizyczne wolnych aminoketonów, a także temperatury topnienia chlorowodorów i bromków metylu oraz ich dane analityczne, dotyczące zawartości chlorowców. Podane związki są wytwarzane w analogiczny sposób jak w przykładzie I z wyjątkiem związku dwumetyloaminometylowego, który wytworzono według przykładu II.

Przykład II. 110 g dwucyklo-(2,2,1)-heptanonu-(2) (1 mol) ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin z 135 ml 33%-owej dwumetyloaminy (1 mol), 120 ml 40%-owego roztworu formaliny (1,6 mola) i 100

ml stężonego kwasu solnego. Dalsze postępowanie odbywa się w sposób podany w przykładzie I. Dwumetyloaminometylo-dwucyklo-(2,2,1)-heptanon-(2) wrze w temperaturze 58–61° (0,02 mm Hg). Wydajność wynosi 48% teorii w stosunku do przereagowanego dwucyklo-(2,2,1)-heptanonu-(2).

Zamiast formaldehydu można stosować także paraformaldehid.

Wytwarzanie soli odbywa się znanym sposobem.

Reakcję z dwucyklo-(2,2,2)-oktanonami przeprowadza się w analogiczny sposób jak w przykładzie I i II. Otrzymany 3-piperydino-dwucyklo-(2,2,2)-oktanon charakteryzuje się następującymi danymi fizycznymi: wrze w temperaturze 115–120° (0,03 mm Hg), n_D^{20} 1,5060, D_4^{20} 1,0159, M_D 64,73 (M_D obliczone 64,20), temperatura topnienia jodku metylu 3-piperydino-dwucyklo-(2,2,2)-oktanonu wynosi 206,5–208° (z mieszaniny etanolu i eteru 2:1), wzór $C_{15}H_{26}NOJ$ (336,28), obliczono: C 49,59, H 7,21, N 3,85; otrzymano: C 49,35, H 7,36, N 3,97.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania dwupierścieniowych aminoketonów o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają alkil, cykloalkil, aryl, aralkil lub także razem z N pierścień heterocykliczny, ewentualnie zawierający dalszy heteroatom, na przykład pierścień piperidynowy, piperydynowy, morfolinowy lub piperazynowy, który może być dodatkowo podstawiony niskocząsteczkowymi resztami alkilowymi, a X oznacza $-CH_2-$ lub $-CH_2 \cdot CH_2-$, **znamienny tym**, że dwucyklo-(2,2,1)-heptanon-(2) lub dwucyklo-(2,2,2)-oktanon poddaje się reakcji z drugorzędowymi aminami lub ich solami i formaldehydem w temperaturze wrzenia, w obecności kwasu mineralnego, a otrzymane aminoketony ewentualnie przeprowadza w pożądane sole.

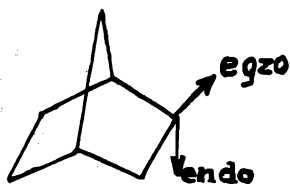
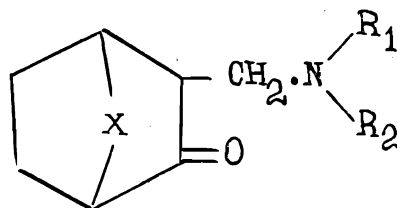


FIG. 1



WZÓR 1

TABELA I

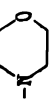
$\begin{array}{c} R_1 \\ -N- \\ R_2 \end{array}$	Wzór sumaryczny	Ciepota przebieczkowi	Temperatura wrzenia °C/tor (=mmHg)	n_D^{20}	d_4^{20}	M_D znalezione	M_D obliczone	Wydażność w odniesieniu do przeręgowanego ketonu
$\begin{array}{c} CH_3 \\ -N- \\ CH_3 \end{array}$	$C_{10}H_{17}NO$	167.24	58-61°/0.02	1.4620	0.9939	47.97	47.94	48
$\begin{array}{c} C_2H_5 \\ -N- \\ C_2H_5 \end{array}$	$C_{12}H_{21}NO$	195.30	85-88°/0.1	1.4770	0.9648	57.20	57.17	57
$\begin{array}{c} C_3H_7 \\ -N- \\ C_3H_7 \end{array}$	$C_{14}H_{25}NO$	223.35	97-100°/0.2	1.4698	0.9364	66.42	66.40	23
$\begin{array}{c} CH_3 \\ -N- \\ CH_2- \end{array}$	$C_{15}H_{25}NO$	235.36	128-132°/0.9	1.5025	1.0046	69.07	68.82	55
$\begin{array}{c} CH_3 \\ -N- \\ CH_2- \end{array}$	$C_{16}H_{21}NO$	243.34	132-136°/0.03	1.5338	1.0490	72.08	72.04	62
	$C_{12}H_{19}NO$	193.28	102-104°/0.08	1.5015	1.0317	55.24	54.97	60
	$C_{13}H_{21}NO$	207.31	102-106°/0.04	1.5042	1.0229	60.03	59.59	70
	$C_{12}H_{19}N_2O$	209.28	122-124°/0.15	1.5055	1.0938	56.79	56.61	72
$\begin{array}{c} N-CH_3 \\ \\ N \end{array}$	$C_{13}H_{22}N_2O$	222.32	118-122°/0.15	1.5069	1.0364	53.82	63.52	60

TABELA II

R_1 -N- R_2	Chlorowodorek temperatura topnienia	Przekryształizo- wany z	% Cl obliczone	% Cl zna- lezione	Bromek metylu temperatura topnienia	Przekryształ- izowany z	% Br obliczone	% Br znalezio- ny
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	194.5-195.0°	eter/etanol	17.40	17.40	249.0-249.5°	etanol	30.48	30.31
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	143.0-144.0°	Aceton	15.29	15.51	-	-	-	-
$\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	150.5-151.5°	eter/izopropanol	13.64	13.57	-	-	-	-
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	137.5-139.0°	eter/acetone	13.04	13.69	194.0-195.0°	izopropanol/ 3-wa-izopropylo- ker	24.19	24.46
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	177.5-178.5°	eter/etanol	12.67	13.20	108.5-109.5°	Octan etylu/ etanol	23.62	23.51
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	191.5-192.0°	eter/etanol	15.43	15.48	213.0-213.5°	n-propanol	27.72	28.02
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	201.5-202°	eter/etanol	14.54	14.51	255.5-256.10°	n-propanol	26.43	26.66
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	194.0-194.5°	eter/etanol	14.42	14.63	225.5-226.0°	n-propanol	26.26	26.24
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	202.0-202.5°	acetone/etanol	24.01	23.28	259.5-260.5°	izopropanol/ metanol	25.19	25.60