



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 08.II.1966 (P 112 846)

Pierwszeństwo: 08.II.1965 Węgierska
Republika
Ludowa

Opublikowano: 15.X.1970.

Kl. 12 q, 1/02

MKP C 07 c, 87/28

UKD

Współtwórcy wynalazku: Zoltan Ecsery, Jozsef Knoll, Ildiko Kosa, Eva
Sandor, Sandor Rörök

Właściciel patentu: Chinoin Gyogyszer-és Vegyeszeti Termekek Gyara
RT, Budapeszt (Węgierska Republika Ludowa)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenyloizopropyloaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych fenyloizopropyloaminy o wzorze ogólnym 2, w którym, R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik propylowy, propylenowy lub propinylowy, ewentualnie podstawiony atomem chlorowca lub grupą hydroksylową, R_3 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, aminową lub dwuazoniową, R_4 oznacza atom chlorowca lub grupę nitrową, dwuazoniową lub aminową lub również atom wodoru, w przypadku gdy R_3 nie oznacza atomu wodoru, przy czym R_1 zawiera 1 lub przynajmniej 3 atomy węgla, w przypadku gdy R_3 lub R_4 oznaczają atom fluoru lub też zawiera przynajmniej 2 atomy węgla, w przypadku gdy R_4 oznacza atom chloru, grupę nitrową lub aminową lub też w przypadku gdy R_3 oznacza atom chloru oraz soli tych związków.

Z opisu patentowego nr 49637 znane jest wytwarzanie pochodnych fenyloizopropyloaminy, które jednak nie zawierają podstawników w rodniku fenylowym. Związki te przedstawione są wzorem 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Sposobem według wynalazku poddaje się reakcji aminę o wzorze ogólnym HNR_1R_2 , w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R_6 i R_7 posiadają identyczne znaczenie jak R_3 lub R_4 lub też oznaczają grupy dające się przeprowadzić w grupy powyżej wymienione lub oznaczają atomy wodoru i redukuje uzyskaną ketiminę lub hydroksyaminę, albo też aminę

2

o wzorze ogólnym HNR_1R_2 , w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym R_6 i R_7 mają powyżej podane znaczenie, a X oznacza atom wodoru, chlorowca lub resztę estru kwasu sulfonowego lub aminę o wzorze ogólnym 5, w którym R_6 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, alkiluje się, alkenyluje lub alkinyluje przy atomie azotu i w tak otrzymanym związku ewentualnie przeprowadza się podstawniki R_6 i R_7 w znany sposób w podstawniki R_3 i R_4 , po czym uzyskane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe związki jak również ich sole można stosować korzystnie w farmacji jako środki rozszerzające naczyń wieńcowe, środki halucynogenne, środki przeciwdepresyjne, uspokajające lub przeciwbólowe i odchudzające.

Reakcję ketonu o wzorze 3 z aminą można prowadzić w środowisku rozpuszczalnika lub też bez rozpuszczalnika. Stosowanie ogrzewania przyspiesza przebieg reakcji.

Jako rozpuszczalniki stosuje się na przykład: benzen, etanol, dwumetyloformamid.

Redukcję wytworzonych ketimin lub hydroksyamin można prowadzić za pomocą katalitycznego uwodornienia wodorem in statu nascendi (żelazo + kwas, amalgamat glinowy + woda, cynk, cyna + kwas itp.) lub za pomocą zespolonych wodorów metali. Można również kondensację i redukcję

3
prowadzić w jednym stadium. Reakcję związku o wzorze 4 z aminą można przeprowadzić w obecności rozpuszczalnika lub bez rozpuszczalnika.

Jako rozpuszczalniki stosuje się na przykład: wodę, alkohole, aromatyczne lub alifatyczne węglowodory, dwumetyloformamid, itp. Jako środki wiążące kwas stosuje się organiczne lub nieorganiczne zasady lub nadmiar aminy.

Alkilowanie, alkenylowanie lub alkinylowanie aminy o wzorze ogólnym 5 prowadzi się w ten sposób, że podstawioną pochodną fenylo-izopropylaminę poddaje się reakcji z propylo-, propenylo- lub propinylaldehydami lub -ketonami i redukuje tak otrzymane związki ketiminowe lub hydroksyaminowe lub też podstawione grupą nitrową, aminową lub chlorowcem pochodne fenyloizopropylaminy poddaje się reakcji z halogenkiem alkilowym, alkenylowym, chlorowcoalkilowym, chlorowcoalkenylowym lub też z estrem kwasu sulfonowego. Reakcję można prowadzić w środowisku rozpuszczalnika lub też bez rozpuszczalnika. Jako środki wiążące kwas stosuje się organiczne lub nieorganiczne zasady lub też nadmiar fenyloizopropylaminy.

Jako rozpuszczalniki stosuje się alkohole, aromatyczne lub alifatyczne węglowodory, dwumetyloformamid.

Otrzymane sposobem według wynalazku pierwszorzędowe, drugorzędowe lub trzeciorzędowe aminy można rozdzielić za pomocą frakcjonowanej destylacji i/lub frakcjonowanej krystalizacji zasad lub soli.

Celem rozdzielania drugorzędowych i trzeciorzędowych zasad można poddać również acylowaniu mieszaninę otrzymanych drugorzędowych i trzeciorzędowych amin, przy czym tylko acylowane drugorzędowe aminy są nierozpuszczalne w rozcieńczonych kwasach, podczas gdy trzeciorzędowe aminy można wyekstrahować z mieszaniny za pomocą rozcieńczonych kwasów. Od chlorowcoalkilamin i chlorowcoalkenylamin można za pomocą odczynników zasadowych (trzeciorzędowych amin, wodno-alkoholowych roztworów zasad itp.) odszczepić chlorowcowódor, przy czym powstają nienasycone pochodne.

W produktach otrzymanych w opisanych reakcjach amin ze związkiem o wzorze 3 lub 4, oraz amin o wzorze ogólnym 5 przeprowadza się podstawniki R_6 i R_7 , jeżeli nie są one od razu identyczne z podstawnikami R_3 i R_4 , w podstawniki R_3 i R_4 . Są to więc reakcje wprowadzania rodnika do pierścienia benzenowego, względnie wymiany rodnika w pierścieniu.

Tak na przykład celem wytworzenia pochodnych nitrowych, poddaje się pochodne niepodstawione w pierścieniu aromatycznym nitrowaniu. Reakcję prowadzi się korzystnie tak, że aminę rozpuszcza się w 50—100-procentowym kwasie siarkowym i do roztworu wkrapla kwas azotowy, a następnie pozostawia jeszcze otrzymaną mieszaninę w ciągu 1 do 24 godzin celem doprowadzenia reakcji do końca. Następnie wylewa się mieszaninę reakcyjną do wody lub wody z lodem, alkalizuje, oddziela wydzielony olej i w razie potrzeby wodną warstwę ekstrahuje rozpuszczalnikami. Otrzymane nitrofenylo-izopropylaminy uwalnia się od wody i rozpuszczalników i oczyszcza za pomocą destylacji i/lub krystalizacji.

Otrzymane podczas nitrowania pochodne para lub ortonitrowe można rozdzielić na przykład za pomocą destylacji surowej nitrofenylo-izopropylaminy. Przedgon składa się z nieznitrowanej fenylo-izopropylaminy, którą się w ten sposób regeneruje, a frakcja główna składa się z mieszaniny p- i o-nitrofenyloizopropylaminy. Korzystne jest przeprowadzenie frakcji głównej w chlorowodorek, ponieważ chlorowodorek p-nitrofenylo-izopropylaminy, wskutek słabej rozpuszczalności, krystalizuje, podczas gdy izomer orto pozostaje w ługach pokryształizacyjnych. o-Nitrofenylo-izopropylaminę można na przykład wydzielić z ługów pokryształizacyjnych przez przeprowadzenie w wolną zasadę i destylację. Jeżeli z destylatu po zadaniu alkoholowym roztworem nie wykrystalizuje chlorowodorek, można przyjąć, że produkt jest izomerem orto.

Z ługu pokryształizacyjnego otrzymanego przy krystalizacji chlorowodoru p-nitrofenylo-izopropylaminy, można otrzymać inną sól (na przykład szczawian, winian, 3,5-dwunitrobenzoesan), co umożliwi krystalizację izomeru o-nitrowego. W tym przypadku oczyszcza się izomer o-nitrowy w postaci jego soli za pomocą krystalizacji.

Otrzymana para i orto-nitrofenylo-izopropylaminy można za pomocą redukcji (na przykład uwodornienia katalitycznego) przeprowadzić w odpowiednie amino-fenylo-izopropylaminy. Do redukcji można również zastosować inne, znane sposoby, jak traktowanie wodorem in statu nascendi (żelazo + kwas solny, cynk + kwas solny) lub FeCl_2 , SnCl_2 , Na_2S itp.

Przy uwodornieniu katalitycznym redukuje się sól związku nitrowego w obecności katalizatora (Pd, Pt, Ni) wodorem w rozpuszczalniku, oddziela po redukcji katalizator i otrzymuje związek aminowy w postaci jego soli po zagęszczeniu roztworu. Można również uwolnić zasadę i ewentualnie oczyścić za pomocą destylacji lub krystalizacji lub krystalizacji jej soli. Jeżeli wychodzi się z czystej p-lub o-nitrofenylo-izopropylaminy, wtedy otrzymuje się w czystym stanie odpowiednie izomer p- lub o-aminy.

Można również postępować i tak, że po uwodornieniu surowej nitrofenylo-izopropylaminy otrzymane izomery aminofenyloizopropylaminy rozdziela się za pomocą krystalizacji lub destylacji (na przykład w oparciu o słabą rozpuszczalność chlorowodoru p-amino-fenylo-izopropylaminy). W tym przypadku można izomer orto oczyścić za pomocą krystalizacji jego soli z kwasem 3,5-dwunitrobenzoesowym.

Celem wytworzenia chlorowcopochodnych rozpuszcza się aminofenylo-izopropylalkilaminę w kwasie mineralnym, dwuazuje przez dodanie azotynu sodowego, korzystnie w temperaturze poniżej 10°C i wytwarza odpowiednią chlorowcofenylo-izopropylaminę w obecności odpowiedniego anionu chlorowca (korzystnie jego soli miedziawej).

Celem wydzielenia produktu można na przykład zalkalizować mieszaninę reakcyjną, przy czym zasada wydziela się w postaci oleju, który się oddziela i/lub ekstrahuje odpowiednim rozpuszczalnikiem. Zasady otrzymane po zagęszczeniu roztworu oczyszcza się za pomocą destylacji lub krystalizacji zasad lub ich soli.

Celem wytworzenia chlorowcopochodnych można również chlorowcować niepodstawione w pierścieniu aromatycznym fenyloizopropyloloaminy, korzystnie w obecności elementarnego chloru, katalizatorów (żelaza, glinu, chlorku żelazowego, chlorku glinowego, chlorku cynkowego lub bromu) w środowisku rozpuszczalnika lub bez rozpuszczalnika. Jako rozpuszczalnik stosuje się korzystnie te rozpuszczalniki, które są w warunkach reakcji obojętne jak czterochlorek węgla lub nitrobenzen.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe pochodne fenyloizopropyloloaminy, w których pierścień benzenowy podstawiony jest dwoma grupami, wykazują wyższość pod względem działania farmakologicznego w stosunku do związków niepodstawionych opisanych w opisie patentowym nr 49637.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować w postaci preparatów farmaceutycznych do celów terapeutycznych. Preparaty farmaceutyczne wytwarza się w znany sposób w postaci tabletek, drażetek, kapsulek, czopków, mieszanin proszków, roztworów lub zawiesin. Związki podstawione w położeniu para wykazują 10–20-krotnie silniejsze działanie halucynogenne od meskaliny oraz działanie antydepresyjne lub analgetyczne, odpowiadające działaniu tetrabenazyny. Związki te nie wykazują jednak działań ubocznych powyżej wymienionych związków (na przykład nie występuje niebezpieczeństwo przyzwyczajania). Związek podstawiony w położeniu orto wykazuje silne i długo utrzymujące się działanie rozszerzające naczynia wieńcowe. W wyniku odpowiedniego podstawienia pierścienia fenyloвого w położeniu orto, można otrzymać związki wykazujące silne działanie psychostymulujące bez wzmoczenia ruchliwości przy obniżaniu ciśnienia krwi.

Możliwość wzmocnienia działania psychostymulującego bez jednoczesnego wzmocnienia ruchliwości jest w farmakologii zjawiskiem zupełnie nowym. Dotychczas wydawało się, że oba te rodzaje działania są nierozłącznie ze sobą związane.

Nowe efekty działania związków podstawionych w położeniu orto, otwierają dla leczenia stanów depresyjnych nowe możliwości. W poniższych przykładach objaśniających bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając go jednak w żadnej mierze, temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do 200 ml wody wkrapla się mieszając i chłodząc 295 ml stężonego kwasu siarkowego, a następnie, również podczas chłodzenia i mieszania wprowadza się 435 g fenylo-izopropylometyloaminy i w końcu 330 ml 100-procentowego kwasu azotowego w temperaturze maksymalnie do 30–35°C w ciągu 2 godzin. Następnie miesza się w ciągu 2 do 3 godzin w temperaturze 35–40°C, wylewa do 5 litrów wody z lodem, alkalizuje 2,5 litrami 40-procentowego ługu sodowego, wytrząsa z benzenem i rozdziela warstwy.

Warstwę wodną ekstrahuje się jeszcze dwukrotnie benzenem, usuwa ewentualnie powstałą emulsję przez odsączenie, łączy ekstrakty benzenowe, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zagęszcza po odsączeniu. Jako pozostałość otrzymuje się brązowy olej, który destyluje się pod zmniejszonym

ciśnieniem. W temperaturze 55–57°C przy 0,3 mm Hg przechodzi nieprzereagowana fenyloizopropylomina, którą stosuje się ponownie w dalszych szarżach ($n_D^{20} = 1,5086$). W temperaturze 110–120°C przy 0,4 mm Hg przechodzi nitrofenyloizopropylometyloamina ($n_D^{20} = 1,5420$). Pozostałość po destylacji, stosunkowo czysty izomer para nadaje się również do wytworzenia chlorowodoru.

W tym celu rozpuszcza się otrzymaną nitrofenyloizopropylometyloaminę w równoważnej ilości bezwodnego alkoholu, zakwasza 20–30-procentowym roztworem chlorowodoru w bezwodnym alkoholu i zaszczenia w celu przyspieszenia krystalizacji kryształami chlorowodoru p-nitrofenyloizopropylometyloaminy. Mieszaninę pozostawia się do krystalizacji w temperaturze otoczenia w ciągu 4–5 godzin, a następnie w ciągu 10 godzin w temperaturze 0–5°C, odsąca i przemywa trzykrotnie bezwodnym etanolem o temperaturze 0°C. Po wysuszeniu kryształów otrzymany chlorowodorek p-nitrofenyloizopropylometyloaminy mięknie w temperaturze 178°C i posiada temperaturę topnienia 186–188°C.

Po przekrystalizowaniu z pięciokrotnej objętości bezwodnego etanolu otrzymuje się spektroskopowo czysty produkt o temperaturze topnienia 194–196°C.

Analiza	H	Cl
znaleziono (%)	12,13	13,62
obliczono (%)	12,15	13,32

Ługi pokrystaliczne zagęszcza się, pozostałość rozpuszcza w pięciokrotnej objętości wody, i jeżeli nie powstaje klarowny roztwór, ekstrahuje dwukrotnie benzenem. Następnie alkalizuje się wodną warstwę i zasadę, jak w przypadku przeróbki mieszaniny po nitrowaniu, ekstrahuje benzenem. Połączone ekstrakty benzenowe suszy się nad węglanem potasowym i zagęszcza roztwór benzenowy. Pozostałość frakcjonuje się w kolumnie. Ponieważ temperatura wrzenia izomeru orto znajduje się tylko o 3–4°C poniżej temperatury wrzenia izomeru para, izomer orto gromadzi się w pierwszych frakcjach.

Próbki poszczególnych frakcji zakwasza się przez wkroplenie bezwodnego alkoholu, zawierającego chlorowódor. Jeżeli nie tworzy się krystaliczny osad, można daną frakcję uważać za izomer orto i oczyścić za pomocą powtórnej frakcjonowania.

Destylat pierwszy w temperaturze 99–101°C przy 0,25 mm Hg ($n_D^{20} = 54,23$). Po dodaniu alkoholu, zawierającego chlorowódor nie powstaje osad.

Destylat drugi w temperaturze 100–111°C przy 0,3 mm Hg ($n_D^{20} = 1,5430$). Po dodaniu alkoholu, zawierającego chlorowódor nie powstaje osad.

Destylat trzeci w temperaturze 111–114°C przy 0,3 mm Hg ($n_D^{20} = 1,5469$). Po dodaniu alkoholu, zawierającego chlorowódor nie powstaje osad.

Destylat czwarty w temperaturze 114,5–117,5°C przy 0,2 mm Hg ($n_D^{20} = 1,5513$). Po dodaniu alkoholu, zawierającego chlorowódor nie powstaje osad.

Destylaty 1, 2 i 3 łączy się i – jak opisano powyżej – poddaje ponownie destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Jeżeli pierwszą destylację frakcjonowaną przeprowadzono dobrze, wtedy straty przy pierwszych destylacjach wynoszą około 3 do 5% i w destylatach nie powstają osady

po dodaniu alkoholu, zawierającego chlorowódor. Destylaty są jednak zanieczyszczone produktem rozkładu, powstającym podczas destylacji i nierozpuszczalnym w kwasie solnym. Dlatego też rozpuszcza się otrzymaną zasadę o-nitro-fenylizopropylometyloaminę w 10-procentowym kwasie solnym, wytrząsa dwukrotnie z benzenem, przy czym zanieczyszczenia przechodzą do benzenu, następnie alkalizuje warstwę wodną, wytrząsa ją z benzenem, suszy roztwór benzenowy i zagęszcza. Z pozostałości otrzymuje się czystą o-nitrofenylizopropylometyloaminę.

Za pomocą alkoholu, zawierającego chlorowódor wytwarza się w środowisku octanu etylu krystaliczny chlorowodorek. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu, zawierającego 10% bezwodnego etanolu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 129–131°C.

Analiza	N	Cl'
znaleziono (%)	12,14	15,03
obliczono (%)	12,15	15,2

Bromowodorek: temperatura topnienia 110–112°C.

Analiza:	N	Br'
znaleziono (%)	10,06	16,93
obliczono (%)	10,01	29,0

Chlorowodorek pochodnych para działa na koty w sposób szczególny, podobny do psychomimetyków. Po podaniu 10–30 mg/kg tego produktu objawia się u tych zwierząt w ciągu pół godziny mydriaż i po około jednej godzinie stan specyficznego pobudzenia ośrodkowego, którego cechą charakterystyczną jest stan katatoniczny kotów, w których nie korygują one położenia swojego ciała, jednak przy zewnętrznych bodźcach (zaatakowanie) wykazują maksymalną reakcję „shame rage”. Kot prychnie i pozostaje w tym stanie kilka godzin.

Po 12 godzinach stan ten ustępuje. Reakcję tę można jednak znowu wywołać przez ponowne podanie substancji. Reakcji tej nie przeciwdziała podanie 10 mg/kg chloropromazyny. Ostra toksyczność doustna wynosi u szczurów 180 mg/kg. Substancja jest około dwukrotnie czynniejsza od meskaliny. Dawka 2 mg/kg tej substancji zmniejsza ruchliwość myszy o 38,8%, dawka 10 mg/kg o 56%, a dawka 36 mg/kg o 68%. Związek wykazuje w dawce 5 mg/kg w 30 minut po podaniu 63-procentowe działanie przeciwbólowe i w dawce 10 mg/kg 70 procentowe działanie przeciwbólowe. Badanie za pomocą metody termokontaktowej wykazuje, że substancja w dawce 30 mg/kg wywołuje wzmożenie metabolizmu o 114%, zmierzone według metody Issekutza.

Chlorowodorek o-nitrofenylizopropylominy tylko w nieznacznym stopniu wykazuje działanie ośrodkowe metamfetaminy. Produkt nie wykazuje działania zwiększającego ruchliwość, a nawet dawka 20–30 mg/kg hamuje ruchliwość spontaniczną zwierząt. Produkt wykazuje działanie psychostymulujące, ponieważ dawka 10 mg/kg znosi zupełnie działanie depresyjne 10 mg/kg tetrabenazyny. Produkt wzmacnia metabolizm i obniża ciśnienie. Działanie obniżające ciśnienie występuje po podaniu dawki

8,2 mg/kg. Produkt hamuje podnoszące ciśnienie działanie aktedronu.

Przykład II. 46,53 g o-nitro-fenylizopropylometyloaminy rozpuszcza się w 730 ml bezwodnego etanolu, zakwasza otrzymany roztwór około 100 ml roztworu chlorowodoru w bezwodnym alkoholu i uwodornia w specjalnej aparaturze w obecności katalizatora palladowego (5,53 g). Zużywa się 16 normalnych litrów wodoru. Następnie odsącza się katalizator, przemycza go alkoholem i zagęszcza przesącz. Pozostałość rozpuszcza się w 300 ml wody i alkalizuje, przy czym wydziela się olej, który wytrząsa się trzykrotnie z benzenem. Roztwór benzenowy suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym, zagęszcza i destyluje pozostałość pod zmniejszonym ciśnieniem. o-Aminofenylizopropylometyloamina przechodzi w temperaturze 114–116°C przy 0,3 mm Hg($n_D^{20} = 1,5552$). Produkt jest bezbarwnym olejem.

Przykład III. 9,8 g p-aminofenylizopropylometyloaminy rozpuszcza się w mieszaninie 28,8 ml 48-procentowego roztworu bromowodoru i 54 ml wody, następnie wkrapla się w temperaturze poniżej 0°C roztwór 4,2 g azotynu sodowego w 24 ml wody przy wartości pH = 1, miesza w ciągu pół godziny i bada na zawartość HNO₂ za pomocą papierka jodokrobiegowego i w razie potrzeby dodaje jeszcze 0,2 g NaNO₂.

10,8 g siarczianu miedzi rozpuszcza się w 92 ml wody, dodaje następnie 10,8 g KBr w 25 ml wody i w końcu 39,6 ml 48-procentowego roztworu bromowodoru, jak również 4,32 g sproszkowanej miedzi. Po ogrzewaniu i wytrząsaniu w temperaturze 90–100°C, oziębia się mieszaninę, ekstrahuje trzykrotnie benzenem po 30 ml za każdym razem, alkalizuje amoniakiem i 40-procentowym ługiem sodowym, ekstrahuje czterokrotnie benzenem każdorazowo po 100 ml, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i następnie oddestylowuje benzen.

Otrzymuje się zasadę o temperaturze wrzenia 81°C – 83°C przy 0,2 mm Hg($n_D^{20} = 1,5454$).

Przedestylowaną zasadę zakwasza się w temperaturze poniżej 50°C podczas chłodzenia 48-procentowym roztworem bromowodoru, odsącza wydzielone kryształy, rozdrabnia je, suszy pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z bezwodnego alkoholu, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 156–158°C. Bromowodorek p-bromofenylizopropylometyloaminy wykazuje działanie podobne do działania chlorowodoru p-nitrofenylizopropylominy, nie wpływa jednak na spontaniczną ruchliwość zwierząt. Działanie wzmagające metabolizm przewyższa około trzykrotnie, a działanie przeciwbólowe tej substancji przewyższa czterokrotnie działanie pochodnej p-nitrowej.

Przykład IV. o-Bromofenylizopropylometyloaminę wytwarza się tak, jak to opisano w przykładzie III. Przedestylowana zasada o-bromofenylizopropylometyloamina posiada temperaturę wrzenia 72–76°C przy 0,1 mm Hg($n_D^{20} = 1,5452$), a temperatura topnienia bromowodoru wynosi 174–175°C.

Analiza	N	Br	Br'
znaleziono (%)	4,25	52,4	26,0
obliczono (%)	4,54	51,8	25,9

Produkt wywołuje w dawkach ED 50 = 6,3 mg/kg u kotów w znieczuleniu ogólnym 50-procentowe obniżenie ciśnienia krwi.

U psów stwierdzono przy dawkach 1 mg/kg po 2 minutach 56-procentowe, po 10 minutach 38-procentowe i po 30 minutach 30-procentowe zwiększenie przepływu przez naczynia wieńcowe. Krążenie w naczyniach wieńcowych badano przy sztucznym oddychaniu u zwierząt, którym podano heroinę, oraz wstępnie 1ml/kg morfiny i wprowadzono znieczulenie ogólne za pomocą 30 mg/kg soli sodowej ewipanu.

Przykład V. 18,4 g (0,1 mola) p-aminofenylizopropylometyloaminy rozpuszcza się w mieszaninie 16,8 ml stężonego kwasu siarkowego i 100 ml wody i następnie, po dodaniu 30 g lodu i przy oziębieniu do temperatury poniżej 0°C wkraplało się 8 g azotynu sodowego w 16 ml wody przy wartości pH=1 do uzyskania dodatniej reakcji na HNO₂.

25 g CuSO₄ · 5H₂O i 71,2 g KJ rozpuszcza się w 100 ml wody i następnie wprowadza do roztworu SO₂, przy czym wypada biały osad. Nadmiar SO₂ usuwa się przez ogrzewanie do wrzenia, oziębia mieszaninę do temperatury otoczenia, zadaje mieszaniną 17 ml stężonego kwasu siarkowego i 110 ml wody i wkrapla powoli roztwór dwuazoniowy. Dalsza przeróbka odbywa się, jak to opisano w przykładzie XIV.

Destylowana p-jodofenylizopropylometyloamina posiada temperaturę wrzenia 100–101°C przy 0,2 mm Hg (n_D²⁰ = 1,5819). Chlorowodorek p-jodofenylizopropylometyloaminy posiada temperaturę topnienia 177–178°C.

Analiza	C	H	Cl'
znaleziono (%)	38,85	4,92	11,38
obliczono (%)	38,6	4,84	11,40

Przykład VI. o-Jodofenylizopropylometyloaminę wytworzono tak, jak to opisano w przykładzie V. Temperatura wrzenia zasady: 85–96°C przy 0,05 mm Hg (n_D²⁰ = 1,5744). Temperatura topnienia chlorowodoru 145,5–146,5°C. Analiza: Cl % 11,58, obliczono 11,4.

Przykład VII. 10,77 g p-nitrofenylizopropylometyloaminy rozpuszcza się w 13 ml bezwodnego toluenu i następnie wkrapla się 3,31 g bromku propargilowego w ciągu 10 minut. Temperatura mieszaniny wzrasta do 37°C. Miesza się następnie w ciągu 3 godzin w temperaturze 60°C, oziębia, dodaje 14 ml 30-procentowego ługu sodowego, miesza 5 do 10 minut, wkrapla w ciągu 10 minut, chłodząc 10,29 g chloromrówczanu etylu w temperaturze nie przekraczającej 50°C i ponownie miesza w ciągu pół godziny w temperaturze 50 do 60°C. Następnie oziębia się do temperatury otoczenia i rozdziela warstwy.

Roztwór toluenowy ekstrahuje się 10-procentowym kwasem solnym tak długo, aż z kwaśnego ekstraktu po zalkalizowaniu nie będzie wytrącał się już osad. Kwaśne ekstrakty alkalinizuje się, ekstrahuje wydzielony olej benzenem, suszy roztwór benzenowy i zagęszcza. Z pozostałości otrzymuje się przez zadanie roztworem chlorowodoru w etanolu chlorowodorek p-nitrofenylizopropylometylopropinyloaminy, który

po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu posiada temperaturę topnienia 164–166°C.

Analiza	N	Cl'
znaleziono (%)	10,56	12,75
obliczono (%)	10,45	13,23

Związek wykazuje działanie psychostymulujące, jednak bez charakterystycznego dla fenylizopropylominy ostrego działania pobudzającego. Produkt ten hamuje monoaminooksydazę, obniża ciśnienie krwi i wzmacnia przemianę materii (metabolizm).

Przykład VIII. Do roztworu 20 g p-bromofenylizopropylometyloaminy w 25 ml bezwodnego toluenu wkrapla się mieszając w temperaturze poniżej 50°C 3,45 ml bromku propargilu, miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze 80°C, oziębia do temperatury otoczenia i wytrząsa z 5% kwasem solnym tak długo, aż z kwaśnego ekstraktu nie wytrąca się po zalkalizowaniu osad.

Kwaśne ekstrakty łączy się, alkalinizuje ługiem sodowym, ekstrahuje wydzielony olej benzenem, suszy warstwę benzenową nad węglanem potasowym i zagęszcza roztwór. Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem.

Jako przedgon otrzymuje się w temperaturze 74–80°C przy 0,1 mm Hg p-bromofenylizopropylominy (n_D²⁰ = 1,5502). Frakcja główna przechodzi w temperaturze 95–102°C przy 0,1 mm Hg i składa się z p-bromofenylizopropylometylopropinyloaminy (n_D²⁰ = 1,5502).

Z zasady p-bromofenylizopropylometylopropinyloaminy otrzymuje się działając bromowodorem bromowodorek, który po przekrystalizowaniu z octanu etylu, zawierającego 20% bezwodnego etanolu posiada temperaturę topnienia 167–168°C.

Analiza	C	H	Br'
znaleziono (%)	45,13	4,98	23,5
obliczono (%)	45,0	4,92	23,0

Przykład IX. Do roztworu 8,8 g o-bromofenylizopropylometyloaminy w 11 ml toluenu dodaje się 1,53 ml bromku propargilu, miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 80°C, następnie dodaje 5,95 ml trójetiloaminy i kontynuuje mieszanie w temperaturze 80°C w ciągu 15 minut. Po dodaniu 1,53 ml bromku propargilu miesza się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 80°C w ciągu dalszych 2 godzin, oziębia, ekstrahuje warstwę toluenową 5-procentowym kwasem solnym, aż z kwaśnego roztworu po zalkalizowaniu nie wytrąca się już osad. Połączone kwaśne ekstrakty alkalinizuje się, ekstrahuje wydzielony olej benzenem, roztwór benzenowy suszy i zagęszcza.

Do pozostałości wkrapla się podczas mieszania w temperaturze 50°C jednocześnie 9,5 ml chlorku benzoilu i 66 ml 10% ługu sodowego, następnie miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°C i ekstrahuje benzenem. Roztwór benzenowy wytrząsa się z 5% kwasem solnym tak długo, aż z roztworu kwaśnego po zalkalizowaniu nie wytrąca się już osad. Ekstrakty kwaśne alkalinizuje się, ekstrahuje wydzielony olej benzenem, roztwór benzenowy suszy nad

węglanem potasowym, zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i w końcu destyluje pozostałość pod zmniejszonym ciśnieniem.

o-Bromofenyloizopropylometylopropinyloamina destyluje w temperaturze 110°C przy 0,15 mm Hg ($n_D^{20} = 1,5525$).

Bromowodorek otrzymuje się z mieszaniny alkoholu i eteru. Mięknie on w temperaturze 89°C i posiada temperaturę topnienia 97°C.

Analiza	N	Br'
znaleziono (%)	4,2	23,1
obliczono (%)	4,05	23,0

Przykład X. 388,5 g p-nitrofenyloizopropylometyloaminy rozpuszcza się w mieszaninie 1082 ml stężonego kwasu siarkowego i 650 ml wody chłodzącej i mieszając, następnie dodaje się mieszając, 372 g 5,5-dwumetylo-1,3-dwubromohydantoiny w temperaturze 55°C, przy czym temperatura wzrasta do 70–80°C. Mieszaninę miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 70°C. Następnie oziębia się, dodaje roztwór siarczynu sodowego w celu zredukowania nieprzereagowanego aktywnego bromu, i sączy roztwór. Otrzymany klarowny przesącz oziębia się i alkalizuje 40% ługiem sodowym, ekstrahuje wydzielony brunatny olej benzenem i oddziela od warstwy wodnej. Otrzymany ekstrakt benzenowy suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym i zagęszcza po przesączeniu. Pozostałość stanowi brunatny olej (542 g).

Analiza	Br
znaleziono (%)	29,5
obliczono dla 2-bromo-4-nitrofenyloizopropylometyloaminy (%)	29,3

Przykład XI. Do mieszaniny 31,4 g sproszkowanego żelaza i 43 ml wody dodaje się ciepły roztwór 54,6 g 2-bromo-4-nitrofenyloizopropylometyloaminy i 32 ml kwasu solnego mieszając i ogrzewając, następnie ogrzewa się i miesza pół godziny. Po oziębieniu alkalizuje się mieszaninę reakcyjną 40% ługiem sodowym, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość ekstrahuje benzenem. Po zagęszczeniu ekstraktu benzenowego otrzymuje się 2-bromo-4-aminofenyloizopropylometyloaminę o temperaturze wrzenia 139–140°C przy 0,25 mm Hg ($n_D^{20} = 1,5935$).

Analiza	Br
znaleziono (%)	32,5
obliczono (%)	32,9

Z wolnej zasady otrzymuje się za pomocą alkoholowego roztworu chlorowodoru chlorowodorek, krystalizujący z 1 molem etanolu i o temperaturze topnienia 103–105°C.

Przykład XII. Do roztworu 12,1 g 2-bromo-4-aminofenyloizopropylometyloaminy w 174 ml 30% kwasu podfosforowego wkrapla się roztwór 3,8 g azotynu sodowego w 10 ml wody w temperaturze 0 do 5°C podczas mieszania i oziębienia, ogrzewa następnie mieszaninę reakcyjną do temperatury otoczenia i pozostawia w tej temperaturze przez 4 go-

dziny. Mieszaninę alkalizuje się, ekstrahuje wydzielony olej benzenem, zagęszcza roztwór benzenowy, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się o-bromofenyloizopropylometyloaminę o temperaturze wrzenia 84–85°C przy 0,4 mm Hg ($n_D^{20} = 1,5492$).

Temperatura topnienia bromowodoru wynosi 170–171°C, a temperatura topnienia chlorowodoru 159–160°C.

Przykład XIII. Roztwór 2,13 g o-bromobenzylometyloketonu w 10 ml bezwodnego alkoholu zadaje się 10 ml 30% roztworu metyloaminy w bezwodnym etanolu. Następnie pozostawia się mieszaninę przez 24 godziny, dodaje 0,2 g borowodoru sodowego, pozostawia mieszaninę reakcyjną na następne 4 godziny, a następnie oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się wodą, następnie ekstrahuje benzenem, otrzymany ekstrakt suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsącza środek suszący i zagęszcza przesącz. Z oleistej pozostałości otrzymuje się za pomocą alkoholowego roztworu chlorowodoru chlorowodorek, który wytrąca się za pomocą octanu etylu. Otrzymuje się chlorowodorek o-bromofenyloizopropylometyloaminy o temperaturze topnienia 160°C.

Przykład XIV. 2,14 g o-bromofenyloizopropylominy ogrzewa się z 10 ml 98% kwasu mrówkowego w ciągu 6 godzin, następnie zagęszcza mieszaninę i usuwa ślady kwasu mrówkowego pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego eteru, dodaje w temperaturze 0°C 0,28 g wodoru glinowolitowego, miesza w ciągu 3 godzin i następnie wkrapla w atmosferze azotu i podczas chłodzenia 10 ml wody. Otrzymaną mieszaninę wlewa się do rozdzielacza, spuszcza warstwę wodną i przemywa roztwór eterowy 10 ml 10% ługu sodowego i następnie czterokrotnie po 20 ml wody. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem magnezowym, odparowuje, rozpuszcza pozostałość w małej ilości etanolu, zakwasza roztwór etanolem roztworem chlorowodoru i dodaje octanu etylu do chwili pojawienia się zmętnienia. Odsącza się wydzielone kryształy, przemywa je roztworem 1:3 złożonym z etanolu i octanu etylu i suszy. Otrzymuje się chlorowodorek o-bromofenyloizopropylometyloaminy o temperaturze topnienia 150–160°C.

Przykład XV. Roztwór 21,4 g o-bromofenyloizopropylominy w 20 ml etanolu zadaje się 66 ml 30% roztworu formaldehydu i następnie wytrząsa mieszaninę z 5 g niklu Raneya w atmosferze wodoru. Po zużyciu 2200 ml wodoru odsącza się katalizator i odparowuje przesącz. Pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. o-Bromofenyloizopropylometyloamina, wrząca w temperaturze 73–75°C przy 0,1 mm Hg ($n_D^{20} = 1,549$) stanowi główną frakcję. Chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 159–160°C.

Przykład XVI. 20 g chlorku o-bromofenyloizopropylu ogrzewa się w zamkniętej rurze z 23 g metyloaminy w 100 ml etanolu w temperaturze 160°C w ciągu 9 godzin. Mieszaninę reakcyjną następnie zateża się, a pozostałość miesza z wodą. Po dodaniu ługu mieszaninę ekstrahuje się benzenem, a otrzy-

many roztwór benzenowy tak długo ekstrahuje 10% kwasem solnym, aż z kwaśnego ekstraktu po zalkalizowaniu nie będzie wytrącać się osad. Kwaśne ekstrakty łączy się i alkalizuje. Wydzielony olej wytrząsa się z benzenu i odparowuje fazę benzenową. Pozostałość poddaje się destylacji próżniowej, przy czym otrzymuje się o-bromo-fenilo-izopropylometyloaminę w temperaturze 85–87°C./0,3 mm Hg. Temperatura topnienia bromowodorku wynosi 162–164°C.

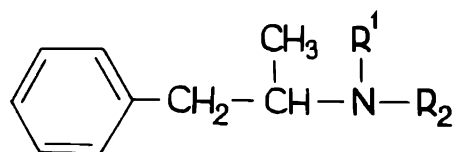
Przykład XVII. 5,68 g jodku metylu dodaje się kroplami w ciągu 30 minut mieszając do 85,6 g o-bromo-fenilo-izopropylaminy. Mieszaninę miesza się następnie w temperaturze 80–90°C. W ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu wprowadza się do mieszaniny 20 ml 10% zasady sodowej. Mieszaninę składającą się z dwóch faz miesza się w ciągu 15 minut i następnie rozdziela. Fazę wodną ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 20 ml benzenu i ekstrakty benzenowe oczyszcza za pomocą wyżej wymienionej fazy organicznej. Roztwór organiczny suszy się nad siarczanem magnezu i oddestylowuje benzen. Pozbawioną benzenu mieszaninę poddaje się frakcjonowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem i oddestylowuje nadmiar o-bromo-fenilo-izopropylaminy na kolumnie Widmera.

Do pozostałości o wyższej temperaturze topnienia dodaje się kroplami mieszając 80 ml ługu sodowego i 28 ml chlorku benzoilu w temperaturze 50°C. Mieszaninę miesza się w ciągu jednej godziny w tej temperaturze, po czym dodaje 100 ml benzenu i rozdziela mieszaninę. Fazę benzenową ekstrahuje się pięciokrotnie porcjami po 20 ml 10% kwasu solnego, po czym łączy kwaśne ekstrakty i alkalizuje ługiem sodowym. Wydzielający się olej ekstrahuje się, roztwór benzenowy suszy nad węglanem sodowym i zatęża. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje o-bromo-feniloizopropylometyloaminę w temperaturze 82–85°C./0,6 mm Hg. Współczynnik załamania produktu wynosi $n_D^{20} =$

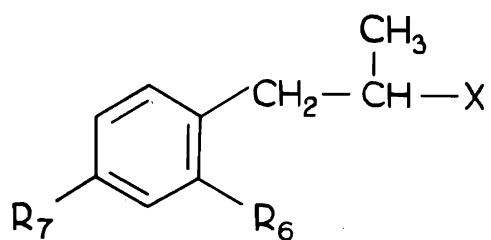
1,5475. Temperatura topnienia chlorowodorku wynosi 158–160°C.

Zastrzeżenie patentowe

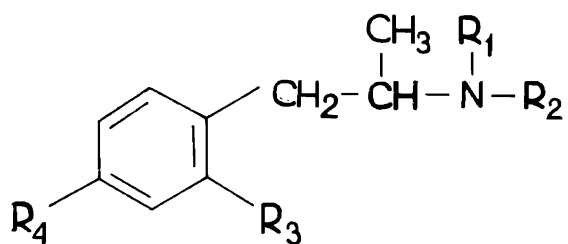
5 Sposób wytwarzania nowych pochodnych fenilo-izopropylaminy o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik propylowy, propenylowy lub propinylowy, ewentualnie podstawiony atomem chlorowca lub grupą hydroksylową, R_3 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, aminową lub dwuazoniową. R_4 oznacza atom chlorowca, grupę nitrową, dwuazoniową, aminową lub również atom wodoru, w przypadku gdy R_3 nie oznacza atomu wodoru, przy czym R_1 zawiera 1 lub przynajmniej 3 atomy węgla, w przypadku gdy R_3 lub R_4 oznacza atom fluoru lub też zawiera przynajmniej 2 atomy węgla, w przypadku gdy R_4 oznacza atom chloru, grupę nitrową lub aminową lub też w przypadku gdy R_3 oznacza atom chloru, **znamienny tym**, że aminę o wzorze ogólnym HNR_1R_2 , w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R_6 i R_7 mają identyczne znaczenie jak R_3 lub R_4 lub też oznaczają grupy dające się przeprowadzić w grupy powyżej wymienione lub oznaczają atomy wodoru, i redukuje uzyskaną ketiminę lub hydroksyaminę, lub aminę o wzorze HRN_1R_2 w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym R_6 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca lub resztę estru kwasu sulfonowego albo aminę o wzorze ogólnym 5, w którym R_6 i R_7 mają wyżej podane znaczenie, alkiluje się, alkenyluje lub alkinyluje przy grupie aminowej, po czym w otrzymanych związkach ewentualnie przeprowadza się znany sposób podstawniki R_6 i R_7 w podstawniki R_3 i R_4 , a następnie uzyskane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól.



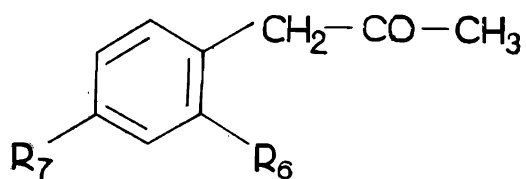
WZÓR 1



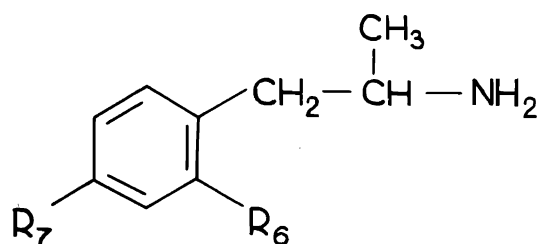
WZÓR 4



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 5