



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07c 91/16

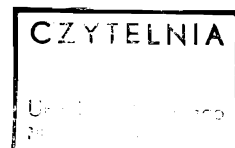
Zgłoszono: 11.12.70 (P. 174 663)

Pierwszeństwo: 12.12.69 Republika
Federalna
Niemiec

Int. Cl.² C07C 91/16

Zgłoszenie ogłoszono: 05.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1976



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych naftyloalkiloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych naftyloalkiloamin o ogólnym wzorze 1, w którym B oznacza grupę alkilenową o 1—4 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową, lub grupę —OR₆, R₂ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, R₃ oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową, R₄ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, R₅ oznacza atom wodoru, grupę —OR₆ lub grupę alkilosulfonamidową, R₆ oznacza atom wodoru lub niższą grupę acylową, a R₉ oznacza atom wodoru lub grupę metylową.

Łańcuchy węglowe wymienionych grup mogą być nierozgałęzione lub rozgałęzione. Związki o wzorze 1 mogą występować jako racematy lub w formach optycznie czynnych, w postaci wolnych zasad lub soli addycyjnych z kwasami.

Sposobem według wynalazku nowe związki otrzymuje się przez reakcję ketozwiązku o ogólnym wzorze 2 z aminą o ogólnym wzorze 3, w warunkach redukcyjnego aminowania, przy czym B, R₁ — R₆ oraz R₉ mają wyżej podane znaczenie.

Jako środki redukujące stosuje się wodór i katalizatory uwodornienia, takie jak nikiel Rane'ya, platyna, pallad, albo kompleksowe wodorki np. borowodorek sodowy.

Materiały wyjściowe otrzymuje się znanymi metodami. Aminy o wzorze 3 można otrzymać na przykład poprzez odpowiednie izonitrozoketony,

2

cyjanohydryny, cyjanki benzoilowe i azydoketony. Nie jest konieczne uprzednie otrzymanie i wydzielenie wolnych amin, częściej wymienione związki można poddawać redukcyjnemu aminowaniu jako takie.

Otrzymane sposobem według wynalazku substancje można ewentualnie rozdzielać na postaci optycznie czynne i/lub przeprowadzać w odpowiednie sole addycyjne z kwasami względnie w wolne zasady. Rozdział ten względnie powyższe reakcje można prowadzić w znany sposób.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki są wartościowymi substancjami czynnymi do wytwarzania leków. Mają one działanie rozszerzające naczynia obwodowe, usmierzające swędzenia oraz działanie antyalergiczne oraz rozkurczające oskrzela i macicę. Wspomniane działania są silnie zaznaczone i długotrwałe, jednocześnie niepożądane działania uboczne są wyraźnie mniejsze, niż przy znanych związkach o tym samym kierunku działania.

Jako najkorzystniej działające należy wymienić te związki otrzymane sposobem według wynalazku, w których B oznacza grupę mono- lub dwumetylenową, w których sąsiadujący z atomem azotu atom węgla jest podstawiony grupą metylową (R₉ = CH₃) i w których R₁ oznacza wodór lub grupę OR₆, R₂ oznacza wodór, R₄ oznacza wodór, rodnik metylowy lub grupę metoksylową, a R₅ oznacza wodór, grupę OR₆ lub CH₃—SO₂—NH—.

Otrzymane sposobem według wynalazku substancje czynne można przerabiać na ośrodki lecznicze wraz ze stosowanymi w farmacji galenowej substancjami pomocniczymi, otrzymując np. tabletki, drażetki, kapsułki, pudry, maści, tinktury, krople, roztwory iniekcyjne, aerozole.

Dawka jednostkowa do stosowania doustnego (tabletki, drażetki, kapsułki) wynosi około 2—80 mg, korzystnie 5—20 mg. Do stosowania pozajelitowego jako środków broncholitycznych stosuje się roztwory — około 50γ — 5 mg substancji czynnej na dawkę jednostkową. Do rozszerzenia naczyń jest wymagana wyższa pozajelitowa dawka jednostkowa (około 0,5—20 mg substancji czynnej). Stosowanie w postaci aerozoli odbywa się korzystnie za pomocą urządzeń dozujących, które przy skoku podają, jako dawkę jednorazową około 0,05—2 mg substancji czynnej.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w następujących przykładach.

Przykład I. 1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-2-[4-(1-naftylo)-2-butyloamino]-etanol (Sm 263). Mieszanie 8,5 g 1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-2-aminoetanolu, 10 g 4-(1-naftylo)-2-butanonu, 6 g kwasu octowego lodowatego, 200 ml metanolu i 4 g tlenku platyny uwodornia się w normalnych warunkach. Po zakończeniu pochłaniania wodoru odsąca

się katalizator, a roztwór odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml wody, zakwasza stężonym kwasem solnym i dwukrotnie ekstrahuje eterem. Warstwę wodną alkalizuje się wodnym roztworem amoniaku, dwukrotnie ekstrahuje porcjami po 100 ml octanu etylu, osusza siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość zadaje się acetonitrylem, otrzymując 1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-2-[4-(1-naftylo)-2-butyloamino]-etanol o temperaturze topnienia 166—169°C.

Przykład II. 1-(4-hydroksyfenylo)-2-[1-(4-hydroksy-1-naftylo)-2-propyloamino]-etanol (Sm 542). 7,65 g 1-(p-hydroksyfenylo)-2-aminoetanolu, 10 g 2-(4-hydroksy-1-naftylo)-acetonu, 6 g kwasu octowego lodowatego, 4 g tlenku platyny i 200 ml metanolu uwodornia się w normalnych warunkach. Po zakończeniu pochłaniania wodoru oddziela się katalizator, roztwór odparowuje, a pozostałość zadaje wodą i wodnym roztworem amoniaku. Po dwukrotnej ekstrakcji octanem etylu, osusza się siarczanem sodu i odparowuje. Otrzymany 1-(4-hydroksyfenylo)-2-[1-(4-hydroksy-1-naftylo)-2-propyloamino]-etanol przeprowadza się za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego w chlorowodorek, który topnieje w temperaturze 199—202°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki:

Nr przykładu	Związek	Sól	Temperatura topnienia w °C
III	1-(4-hydroksyfenylo)-2-[1-(4-metoksy-1-naftylo)-2-propyloamino]-etanol (Sm 541)	(zasada)	190—192
IV	1-(4-hydroksyfenylo)-2-[2-(4-metylo-1-naftylo)-etyloamino]-etanol (Sm 537)	HCl	162
V	1-(3-hydroksyfenylo)-2-[2-(4-metoksy-1-naftylo)-etyloamino]-etanol (Sm 505)	HCl	142—144
VI	1-(4-hydroksyfenylo)-2-[2-(4-hydroksy-1-naftylo)-etyloamino]-etanol (Sm 245)	HCl	97 krystalizuje z 1 H ₂ O
VII	1-(3,4-dwuhydroksyfenylo)-2-[2-(4-metoksy-1-naftylo)-etyloamino]-etanol (Sm 278)	HCl	195—196
VIII	1-(3,4-dwuhydroksyfenylo)-2-[2-(4-hydroksy-1-naftylo)-etyloamino]-etanol (Sm 279)	HBr	167—169
IX	1-(3,4-dwuhydroksyfenylo)-2-[2-(4,8-dwumetoksy-1-naftylo)-etyloamino]-etanol (Sm 290)	HCl	198—199
X	1-(4-hydroksyfenylo)-2-[2-(1-naftylo)-etyloamino]-etanol (Sm 506)	zasada	143—146
XI	1-(3,5-dwuhydroksyfenylo)-2-[2-(4-hydroksy-1-naftylo)-etyloamino]-etanol (Sm 261)	HBr	222

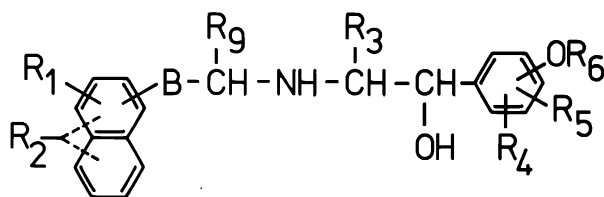
5

Zastrzeżenie patentowe

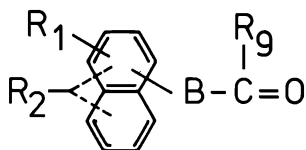
Sposób wytwarzania nowych naftyloalkiloamin o wzorze ogólnym 1, w którym B oznacza grupę alkilenową, o 1—4 atomach węgla, R₁ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, albo grupę —OR₆, R₂ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilowo- albo alkoksylową, R₃ oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową R₄ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, R₅ oznacza atom wodoru,

6

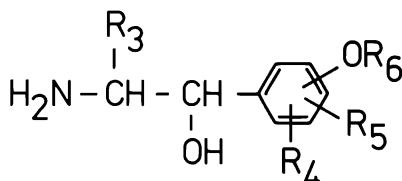
grupę —OR₆, albo grupę alkilosulfonamidową, R₆ oznacza atom wodoru albo niższą grupę acylową, a R₉ oznacza atom wodoru albo grupę metylową, w postaci racematu lub form optycznie czynnych, **znamienny tym**, że ketozwiązek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w których to wzorach B i R₁—R₆ oraz R₉ posiadają wyżej podane znaczenie, w warunkach redukcyjnego aminowania i otrzymane mieszaniny, stereoisomerów ewentualnie rozdziela się na antypody optyczne i/lub otrzymane zasady przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3