



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 31.03.70 (P. 139723)

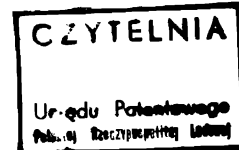
Pierwszeństwo: 10.11.69 dla zastrz. 1—2
Austria

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1977

MKP C07c 91/34

Int. Cl.² C07C 91/34



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych podstawionych polimetylenodwuamin

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych podstawionych polimetylenodwuamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 oznacza grupę metylową, metoksyłową lub etoksyłową albo atom chloru, a ponadto, w przypadku gdy R_1 oznacza grupę metylową, może oznaczać atom wodoru, a m oznacza liczbę całkowitą 0—10 zwłaszcza 2—4 w postaci czystych stereoizomerów oraz ich mieszanin ewentualnie racematów oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami. Nowe związki mogą być stosowane w preparatach farmaceutycznych jako substancje aktywne.

Znane jest działanie broncholityczne związków o wzorze ogólnym 2. Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku wyróżniają się w stosunku do znanych związków nieznacznym działaniem ubocznym. W szczególności u nowych związków niepożądane działanie na serce jest tylko nieznaczne. Dalszą korzyścią jest długie utrzymywanie się działania broncholitycznego. Ponadto nowe związki wyróżniają się zarówno działaniem spazmolitycznym na macicę, jak również działaniem uspokajającym śwędzenie, rozszerzającym naczynia krwionośne i antyalergicznym. Związki te wytwarza się znanymi metodami.

W tym celu według wynalazku poddaje się redukcji związek o wzorze ogólnym 3 w którym R_1 , R_2 i m mają podane wyżej znaczenie, a R' oznacza

2

atom wodoru lub korzystnie grupę ochronną dającą się odszczepić hydrolitycznie lub hydrogenolitycznie do reszty hydroksylowej korzystnie resztę benzyłową, resztę acylową lub łącznie z dwoma sąsiednimi atomami tlenu, oznacza resztę acetalową, np. grupę dwufenylometylenodwuoksyłową, a R'' oznacza atom wodoru lub grupę benzyłową. Redukcja zachodzi albo katalitycznie za pomocą wodoru, przy czym używa się zwykłych katalizatorów, takich jak platyna, pallad lub nikiel Raneya, albo też za pomocą kompleksowych wodoroków, np. borowodoru sodowego lub wodoru litowo-glinowego, albo według Meerwein-Ponndorfa. Jeżeli grupy ochronne nie odszczepiają się już podczas redukcji, usuwa się je następnie w znany sposób. Substancje wyjściowe o wzorze 3 można otrzymać np. ze związków o wzorze ogólnym 4, w którym X oznacza chlor lub brom, oraz dwuamin o wzorze ogólnym 5 w obecności środka kondensującego, takiego jak węgiel potasowy, lub nadmiaru związku o wzorze 5. Racematy związków o wzorze ogólnym 1 rozdziela się na pojedyncze postacie stereoizomeryczne znanymi metodami.

Przykład I. N,N' -bis-(2-metoksy- β -3,4-trójhidroksy-fenetylo)-1,4-dwuaminobutan. Mieszaninę 270 g 2,3,4-trójhidroksy-acetofenonu (wytworzonego według Org. Synth. 14, 40 (1934), 772 ml acetonu 131 ml pirydyny i 338 g dwufenylnodwuchlorometanu pozostawia się przez noc i następnie dodaje do tego porcjami roztwór 200 g wodorotlenku sodo-

wego w 500 ml wody. Po 2 godzinach zakwasza się za pomocą stężonego kwasu solnego. Breję krystaliczną odsącza się teraz i przemywa wodą i metanolem. 249 g otrzymanego w ten sposób 2-hydroksy-3,4-dwufenylometylenodwuhydroksyacetofenonu o temperaturze topnienia 155—156°C poddaje się reakcji w metanolu z 288 ml siarczanu dwumetylu i 204 g wodorotlenku potasowego w temperaturze 40°C. Wytrącony produkt dodaje się do eteru etylowego, roztwór odsącza i zagęszcza. Otrzymuje się 2-metoksy-3,4-dwufenylometylenodwuhydroksyacetofenon, który bromuje się w benzenie w temperaturze 80°C. Po odparowaniu α -bromo-2-metoksy-3,4-dwufenylometylenodwuhydroksyacetofenon przekrystalizowuje się z izopropanolu (temperatura topnienia 137°C). 42,5 g tego bromoketonu i 26,8 g N,N'-dwubenzyl-1,4-butanodwuaminy ogrzewa się do wrzenia w 400 ml acetonu pod chłodnicą zwrotną, potem odsącza się mieszaninę reakcyjną, zakwasza eterowym roztworem chlorowodoru i dodaje wodę do rozpuszczającego się znieśnienia.

Dwuchlorowodorek N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-(3,4-dwufenylometylenodwuhydroksy-2-metoksy- β -ketofenetylo)-1,4-butanodwuaminy wytrąca się. Po przekrystalizowaniu z acetonitrylu wykazuje temperaturę topnienia 196—198°C. Po półtoragodzinnym ogrzewaniu do wrzenia 15 g tego związku z mieszaniną 88,5 ml metanolu i 61,5 ml stężonego kwasu solnego wykryszalizowuje przy oziębieniu dwuchlorowodorek N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-(3,4-dwuhydroksy-2-metoksy- β -ketofenetylo)-1,4-butanodwuaminy (temperatura topnienia 228—230°C, z mieszaniny woda—etanol). Związek uwodornia się w mieszaninie metanol—woda (3:1) w temperaturze 60°C przy ciśnieniu 5 atmosfer w obecności palladu na węglu jako katalizatora. Powstaje dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-metoksy-3,4-dwuhydroksy-2-ketofenetylo)-1,4-butanodwuaminy o temperaturze topnienia 235—236°C z rozkładem z mieszaniny woda—acetonitryl. Przez uwodornienie w obecności platyny jako katalizatora, w metanolu, w normalnych warunkach otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-metoksy- β -3,4-tróhydroksyfenetylo)-1,4-dwuaminobutanu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolacetonitryl wykazuje temperaturę topnienia 173—174°C.

Przykład II. N,N'-bis-(2-etoksy- β -3,4-tróhydroksyfenetylo)-1,4-dwuaminobutan. Analogicznie do przykładu I z 2-etoksy-3,4-dwufenylo-metylenodwuhydroksyacetofenonu (temperatura topnienia 84—87°C) wytworzono α -bromo-2-etoksy-3,4-dwufenylometylenodwuhydroksyacetofenon (temperatura topnienia 63—65°C). 47,5 g tego związku ogrzewa się do wrzenia w etanolu z 14,5 g N,N'-dwubenzyl-1,4-butanodwuaminy w obecności 15 g węglanu sodowego w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odsącza się i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 300 ml metanolu, zakwasza eterowym roztworem chlorowodoru i uwodornia w obecności palladu na węglu jako katalizatora w temperaturze 60°C przy ciśnieniu 5 atmosfer. Otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-etoksy-3,4-dwufenylometylenodwuhydroksy-2-

-ketofenetylo)-1,4-dwuaminobutanu, który krystalizuje się z acetonitrylu (temperatura topnienia 208—210°C). Przez półtoragodzinnie ogrzewanie do wrzenia 23 g tego związku z mieszaniną 140 ml metanolu i 90 ml stężonego kwasu solnego otrzymuje się po oddestylowaniu metanolu dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-etoksy-3,4-dwuhydroksy- β -ketofenetylo)-1,4-dwuaminobutanu (temperatura topnienia 227—230°C, z mieszaniny woda—acetonitryl). Substancję tę uwodornia się w metanolu wobec platyny jako katalizatora w warunkach normalnych. Po usunięciu katalizatora i rozpuszczalnika krystalizuje z alkoholu dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-etoksy- β -3,4-tróhydroksyfenetylo)-1,4-dwuaminobutanu (temperatura topnienia 180—182°C).

Przykład III. N,N'-bis-(2-metylo- β -3,4-tróhydroksyfenetylo)-1,4-dwuaminobutan. 44 g α -bromo-3,4-dwubenzylloksy-2-metyloacetofenon (temperatura topnienia 128—129°C), otrzymanego przez bromowanie 3,4-dwubenzylloksy-2-metyloacetofenonu (temperatura topnienia 90°C) za pomocą bromu w benzenie w temperaturze 40°C, oraz 13,4 g N,N'-dwubenzyl-1,4-dwuaminobutanu ogrzewa się do wrzenia w mieszaninie 200 ml etanolu i 75 ml acetonitrylu w obecności 15 g węglanu sodowego w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odsączeniu i odparowaniu rozpuszcza się pozostałość w 300 ml metanolu, zakwasza eterowym roztworem chlorowodoru i uwodornia w temperaturze 60°C pod ciśnieniem 5 atmosfer w obecności palladu na węglu jako katalizatora. Katalizator odsącza się roztwór, odparowuje, a pozostający dwuchlorowodorek N,N'-bis-(3,4-dwuhydroksy-2-metylo- β -ketofenetylo)-1,4-dwuaminobutanu (temperatura topnienia 268—271°C z rozkładem) przekrystalizowuje się z wody. Przez katalityczne uwodornienie w metanolu w warunkach normalnych wobec platyny jako katalizator otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-(2-metylo- β -3,4-tróhydroksyfenetylo)-1,4-dwuaminobutanu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny woda—aceton wykazuje temperaturę topnienia 188—189°C.

Przykład IV. N,N'-bis-(2-metoksy- β -3,4-tróhydroksyfenetylo)-1,6-dwuaminoheksan. 42,5 g α -bromo-2-metoksy-3,4-dwufenylometylenodwuhydroksyacetofenonu (wytworzonego jak podano w przykładzie I), 14,8 g N,N'-dwubenzyl-1,6-heksanodwuaminy i 15 g węglanu sodowego ogrzewa się do wrzenia w mieszaninie 200 ml etanolu i 75 ml acetonitrylu w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odsączeniu i odparowaniu pozostałość rozpuszcza się w 300 ml metanolu, zakwasza za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru i uwodornia w temperaturze 60°C przy ciśnieniu 5 atmosfer w obecności palladu na węglu. Katalizator odsącza się, rozpuszczalnik odparowuje i pozostały dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-metoksy-3,4-dwufenylometylenodwuhydroksy- β -ketofenetylo)-1,6-heksanodwuaminy (temperatura topnienia 218—222°C z rozkładem) przekrystalizowuje się z acetonitrylu. Przez ogrzewanie 19 g tego związku za pomocą mieszaniny 78 ml stężonego kwasu solnego i 112 ml metanolu w ciągu półtorej godziny pod chłodnicą

zwrotną otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-metoksy-3,4-dwuhydroksy-β-ketofenetylo)-1,6-heksanodwuaminy (temperatura topnienia 258—259°C z wody). Związek ten uwodornia się w metanolu w obecności platyny w warunkach normalnych. Po odsączeniu katalizatora i odparowaniu rozpuszczalnika przekształca się w dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-metoksy-3,4-trójhdroksyfenetylo)-1,6-heksanodwuaminy z etanolu (temperatura topnienia 176—178°C, przekształcony z mieszaniny woda—izopropanol).

Przykład V. N,N'-bis-(2-metoksy-β-3,4-trójhdroksyfenetylo)-1,8-dwuaminooktan. Analogicznie jak w przykładzie IV przez poddanie reakcji α-bromo-2-metoksy-3,4-dwufenylometylodwuhydroksyacetofenonu z N,N'-dwubenzyl-1,8-dwuaminooktanem i następne uwodornienie otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-metoksy-3,4-dwufenylometylenodwuhydroksy-β-ketofenetylo)-1,8-oktanodwuaminy (temperatura topnienia 194—198°C). Przez ogrzewanie za pomocą metanolowego roztworu chlorowodoru powstaje z niego dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-metoksy-3,4-dwuhydroksy-β-ketofenetylo)-1,8-oktanodwuaminy (temperatura topnienia 228—230°C) z którego przez uwodornienie otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-metoksy-β-3,4-trójhdroksyfenetylo)-1,8-dwuaminooktanu (temperatura topnienia 121—124°C z mieszaniny etanol—eter).

Przykład VI. N,N'-bis-(2-metylo-β-3,4-trójhdroksyfenetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan. 100 g α-bromo-3,4-dwumetoksy-2-metyloacetofenonu (temperatura topnienia 87—89°C) otrzymanego przez bromowanie 3,4-dwumetoksy-2-metyloacetofenonu w eterze, oraz 26,5 g 2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu ogrzewa się do wrzenia w 300 ml alkoholu w obecności 55 g węglanu sodowego w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odsączeniu i odparowaniu pozostałość rozpuszcza się w 300 ml eteru, dwukrotnie ekstrahuje 200 ml wody eter osusza się siarczanem sodowym i odparowuje. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 150 ml acetonitrylu, zakwasza za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru i odsącza wytrącony dwuchlorowodorek N,N'-bis-(3,4-dwumetoksy-2-metylo-β-ketofenetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu, który po przekształceniu z wody wykazuje temperaturę topnienia 213—217°C. Przez ogrzewanie do wrzenia z 48% bromowodorem otrzymuje się dwubromowodorek N,N'-bis-(3,4-dwuhydroksy-2-metylo-β-ketofenetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu, który przeprowadza się w zasadę przez traktowanie wodnym roztworem amoniaku, a następnie w dwuchlorowodorek (temperatura topnienia 220—230°C) za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru.

Przez katalityczne uwodornienie w metanolu w warunkach normalnych wobec platyny jako katalizatora otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-metylo-β-3,4-trójhdroksyfenetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan (temperatura topnienia 176—178°C).

Przykład VII. N,N'-bis-(β-3,4-trójhdroksyfenetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan. 41,1 g α-bromo-3,4-dwubenzylloksyacetofenonu (temperatura topnienia 90—92°C), który otrzymuje się przez

bromowanie 3,4-dwubenzylloksyacetofenonu (temperatura topnienia 96—97°C) w benzenie w temperaturze 50°C, oraz 7,2 g 2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu ogrzewa się do wrzenia w obecności 15 g sodu w mieszaninie 200 ml alkoholu i 20 ml acetonitrylu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odsączeniu i odparowaniu rozpuszcza się pozostałość w 100 ml eteru, wytrząsa dwukrotnie z 100 ml wody, osusza za pomocą siarczany sodowej i eter odparowuje się. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml acetonitrylu i zakwasza za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru. Wytrącony dwuchlorowodorek N,N'-bis-(3,4-dwubenzylloksy-β-ketofenetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu po wytrąceniu z mieszaniny lodowego kwasu octowego i eteru wykazuje temperaturę topnienia 221—226°C. Z dwuchlorowodoru uwalnia się zasadę za pomocą rozcieńczonego amoniaku, rozpuszcza się w 300 ml alkoholu i redukuje za pomocą borowodoru sodowego. N,N'-bis-(3,4-dwubenzylloksy-β-hydroksyfenetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan wytrąca się zwolna jak zasada. Przeprowadza się ją w krystaliczny dwuchlorowodorek (temperatura topnienia 202—205°C) przez rozpuszczenie w acetonitrylu, zadanie eterowym roztworem chlorowodoru i rozcieńczenie wodą. Przez katalityczne uwodornienie w metanolu wobec palladu na węglu w warunkach normalnych otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β-3,4-trójhdroksyfenetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan, który po przekształceniu z mieszaniny woda—acetonitryl wykazuje temperaturę topnienia 228°C.

Przykład VIII. N,N'-bis-(2-chloro-β-3,4-trójhdroksyfenetylo)-1,6-dwuaminoheksan. Mieszaninę 21,5 g α-bromo-3,4-dwubenzylloksyacetofenonu (temperatura topnienia 98°C) 7,4 g N,N'-dwubenzyl-1,6-dwuaminoheksanu, 7,5 g węglanu sodowego, 100 ml alkoholu i 30 ml acetonitrylu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odsączeniu i odparowaniu rozpuszcza się pozostałość w octanie etylu, zakwasza za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru i uwalnia zasadę z wytrąconego dwuchlorowodoru N,N'-bis-(2-chloro-3,4-dwubenzylloksy-β-ketofenetylo)-1,6-dwuaminoheksanu (temperatura topnienia 75—80°C) za pomocą rozcieńczonego amoniaku. Zasadę redukuje się za pomocą borowodoru sodowego w mieszaninie alkohol—dioksan do N,N'-bis-(2-chloro-3,4-dwubenzylloksy-β-oksyfenetylo)-1,6-dwuaminoheksanu. Z dwuchlorowodoru (temperatura topnienia 98—105°C) wytworzonego w roztworze acetonitrylu octan etylu za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru otrzymuje się przez katalityczne uwodornienie w warunkach normalnych wobec niklu Raneya jako katalizatora dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-chloro-β-3,4-trójhdroksyfenetylo)-1,6-dwuaminoheksanu który po wytrąceniu z wody za pomocą acetonu wykazuje temperaturę topnienia 190—193°C.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku przerabia się w znany sposób za pomocą stosowanych zazwyczaj w farmacji galenowej substancji pomocniczych i nośników w ogólnie używane preparaty farmaceutyczne, np. tabletki, drażetki, kapsułki, aerozole, maści, nalewki i roztwory.

Zastrzeżenia patentowe

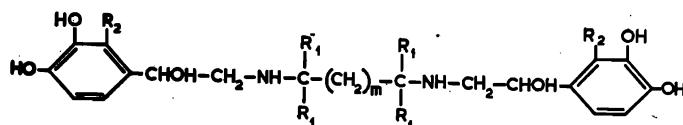
1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych polimetylenodwuamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę metylową, R_2 oznacza grupę metylową oraz m oznacza liczbę całkowitą 0—10, zwłaszcza 2—4, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 oraz m mają wyżej podane znaczenie, R' i R'' oznaczają atomy wodoru poddaje się redukcji, otrzymaną mieszaninę stereoizomerów ewentualnie rozdziela się w znany sposób i/lub związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą wodoru w obecności katalizatora takiego jak platyna, pallad lub nikiel Raney'a lub za pomocą kompleksowego wodoru, takiego jak borowodorek sodowy lub glinowodorek litowy albo metodą Meerwein-Ponndorf'a.

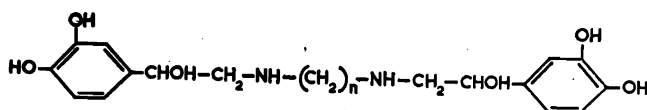
3. Sposób wytwarzania nowych podstawionych polimetylenodwuamin o wzorze ogólnym 1, w któ-

rym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru lub chloru, grupę metoksyłową lub etoksyłową, m oznacza liczbę całkowitą 0—10, zwłaszcza 2—4 **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 oraz m mają wyżej podane znaczenie, R oznacza łatwo odszczepialną zwłaszcza hydrolitycznie lub hydrogenolitycznie grupę ochronną, zwłaszcza grupę benzylową, grupę acylową lub razem z obydwojoma sąsiadującymi atomami tlenu grupę acetalową, R'' oznacza grupę benzylową, poddaje się redukcji, ewentualnie usuwa w znany sposób grupy ochronne, otrzymaną mieszaninę stereoizomerów ewentualnie rozdziela się i/lub otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

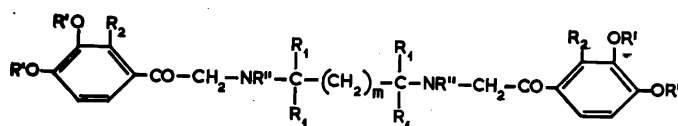
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą wodoru w obecności katalizatora, takiego jak platyna, pallad lub nikiel Raney'a lub za pomocą kompleksowego wodoru, takiego jak borowodorek sodowy lub glinowodorek litowy albo metodą Meerwein-Ponndorf'a.



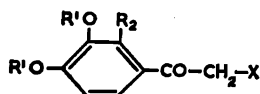
WZÓR 1



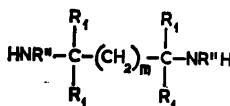
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5