

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 153139 B

(61) Tillæg til patentnr.: 149883

(21) Patentansøgning nr.: 2178/74

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 91/28

(22) Indleveringsdag: 19 apr 1974

(41) Alm. tilgængelig: 26 jul 1975

(44) Fremlagt: 20 jun 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 25 jan 1974 DE 2403511

(71) Ansøger: DR. KARL *THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRAENKTER HAFTUNG; D-7950 Biberach/Riss, DE

(72) Opfinder: Johannes *Keck; DE, Klaus-Reinhold *Noll; DE, Helmut *Pieper; DE, Gerd *Krueger; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzylaminer eller syreadditionssalte deraf

(56) Fremdragne publikationer

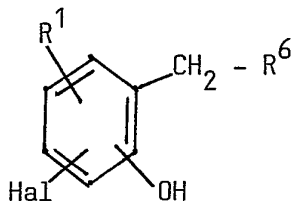
DK 153139 B

I patent nr. 149.883 (ans. nr. 5719/73) er beskrevet en analogifremgangsmåde til fremstilling af benzylaminer eller syreadditionssalte deraf, som defineret i indledningen til nedenstående krav 1.

Disse benzylaminer og deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte har, som dokumenteret på beskrivelsessiderne 7-9 i hovedpatent nr. 149.883, værdifulde farmakologiske egenskaber, foruden en forøgende virkning på produktionen af den overfladeaktive faktor eller antiattelektasefaktoren navnlig en sekretolytisk og hostestillende virkning.

Det har nu overraskende vist sig, at ovennævnte benzylaminer eller deres syreadditionssalte kan fremstilles i usædvanligt gode udbytter ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, der er ejendommelig ved, at en forbin-

delse med den almene formel II:



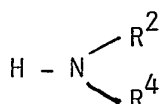
II

hvor:

R¹ og Hal er som defineret i krav 1, og

R⁶ er en aminogruppe, der eventuelt kan være mono- eller disubstitueret, en trialkylammonium- eller pyridinium-gruppe,

omsættes med en amin med den almene formel III:



III

hvor R² og R⁴ er som defineret i krav 1, og en vundet forbindelse med den almene formel I, om ønsket, derefter overføres i et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt deraf med en uorganiske eller organisk syre.

I ovennævnte formel II kommer for R⁶ navnlig følgende betydninger i betragtning: en amino-, methylamino-, dimethylamino-, diethylamino-, dipropylamino-, methylethylamino-, trimethylammonium-, triethylammonium-, methyl-diethylammonium- eller pyridiniumgruppe. Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan således gennemføres med alle grupper R⁶, der intermediært muliggør dannelsen af en benzykation af en forbindelse med den ovennævnte almene formel II.

Omsætningen gennemføres fortrinsvis i et overskud af den anvendte amin med den almene formel III, eventuelt i nærværelse af en katalytisk mængde af en syre, såsom saltsyre eller svovlsyre, i nærværelse af et metalsalt eller af iod, hensigtsmæssigt ved temperaturer mellem 0^o og 180^oC, fortrinsvis mellem 100^o og 160^o.

Som syrer til saltdannelsen egner sig saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, phosphorsyre, mælkesyre, citronsyre eller maleinsyre.

De som udgangsstoffer anvendte forbindelser med den almene formel II vindes f.eks. ved omsætning af en tilsvarende benzylamin med et alkyleringsmiddel, såsom methylodid, eller ved omsætning af et tilsvarende benzylhalogenid med pyridin.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

Eksempel 1

3,5-Dibrom -2-hydroxy-N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-benzylamin.

10 g 3,5-Dibrom -N,N-dimethyl-2-hydroxy-benzylamin-hydrochlorid blev sammen

med 30 g trans-4-amino-cyclohexanol opvarmet 1 time ved 160°C. Derefter blev reaktionsblandingen henstillet til afkøling, fortyndet med vand, og bundfaldet blev frasuget. Den vundne råbase blev opløst i isopropanol og syrnede med ethanolisk saltsyre, hvorefter 3,5-dibrom -2-hydroxy-N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-benzylaminhydrochlorid krystalliserede, smp. 212-218°C (dek.).

Eksempel 2

3,5-Dibrom -2-hydroxy-N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-benzylamin.

4,5 g N-(3,5-Dibrom -2-hydroxy-benzyl)-trimethylammoniumiodid blev sammen med 8 g trans-4-amino-cyclohexanol opvarmet 15 minutter ved 160°C. Det afkølede reaktionsprodukt blev behandlet med vand, og bundfaldet blev frasuget. Ved opløsning i isopropanol og syrning med ethanolisk saltsyre vandtes fra råbasen 3,5-dibrom-2-hydroxy-N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-benzylaminhydrochlorid, smp. 212-218°C (dek.).

Eksempel 3

N-Ethyl-N-cyclohexyl-3,5-dibrom -2-hydroxy-benzylamin.

Smp. af hydrochlorid: 193-194°C (dek.).

Fremstillet ud fra 3,5-dibrom -N,N-dimethyl-2-hydroxy-benzylaminhydrochlorid og N-ethyl-cyclohexylamin analogt med eksempel 1.

Eksempel 4

3,5-Dibrom -4-hydroxy-N-(cis-3-hydroxy-cyclohexyl)-benzylamin.

Smp. af hydrochlorid: 216-218°C (dek.).

Fremstillet ud fra 3,5-dibrom -N,N-dimethyl-4-hydroxy-benzylaminhydrochlorid og cis-3-amino-cyclohexanol analogt med eksempel 1.

Eksempel 5

3,5-Dibrom -2-hydroxy-N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-benzylamin.

Smp. af hydrochlorid: 212-218°C (dek.).

Fremstillet ud fra N-(3,5-dibrom -2-hydroxy-benzyl)-pyridiniumbromid og trans-4-amino-cyclohexanol analogt med eksempel 2.

Eksempel 6

N-Ethyl-N-cyclohexyl-3,5-dibrom -2-hydroxy-benzylamin.

Smp. af hydrochlorid: 193-194°C (dek.).

Fremstillet ud fra N-(3,5-dibrom -2-hydroxy-benzyl)-pyridiniumbromid og N-ethyl-cyclohexylamin analogt med eksempel 2.

Eksempel 7

3,5-Dibrom -4-hydroxy-N-(cis-3-hydroxy-cyclohexyl)-benzylamin.

Smp. af hydrochlorid: 216-218°C (dek.).

Fremstillet ud fra N-(3,5-dibrom -4-hydroxy-benzyl)-pyridiniumbromid og cis-

3-amino-cyclohexanol analogt med eksempel 2.

Analogt med eksempel 1-7 blev følgende forbindelser fremstillet:

N-Ethyl-N-cyclohexyl-3,5-dibrom -4-hydroxy-benzylamin,

smp. af hydrochlorid: 180-181°C (dek.).

3-Brom -2-hydroxy-N-(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)-benzylamin,

smp. af hydrochlorid: 194-196°C (dek.).

3-Brom -5-chlor -N-cyclohexyl-4-hydroxy-N-methyl-benzylamin,

smp. 136-138°C.

3,5-Dibrom -N-(dihydroxy-tert.butyl)-hydroxy-benzylamin,

smp. af hydrochlorid: 187-189°C.

3,5-Dichlor -N-(dihydroxy-tert.butyl)-4-hydroxy-benzylamin,

smp. af hydrochlorid: 166-169°C (dek.).

3,5-Dibrom -2-hydroxy-N-tert.pentyl-benzylamin,

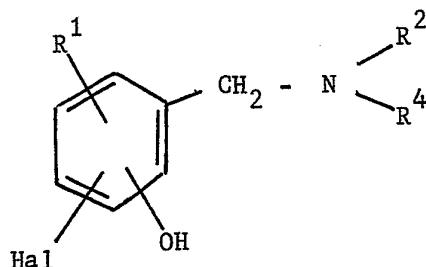
smp. af hydrochlorid: 202-206°C (dek.).

3,5-Dibrom -4-hydroxy-N-(trans-3-hydroxy-cyclohexyl)-benzylamin,

smp. af hydrochlorid: 215-215,5°C (dek.).

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzylaminer, ifølge krav 1 i patent nr. 149.883, med den almene formel I:

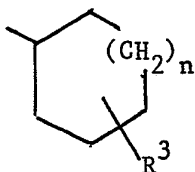


hvor

Hal er et chlor- eller bromatom,

R¹ er et hydrogen-, chlor- eller bromatom,

R² er en eventuelt med 1-3 hydroxygrupper substitueret, forgrenet alkylgruppe med 3-5 carbonatomer eller en gruppe med formelen:



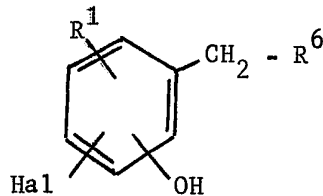
hvor

R^3 er et hydrogenatom, en hydroxygruppe eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og

n er tallet 0, 1 eller 2, og

R^4 er en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer eller også et hydrogenatom, hvis R^3 ikke er et hydrogenatom, eller R^2 er en eventuelt med 1 til 3 hydroxygrupper substitueret, forgrenet alkylgruppe med 3-5 carbonatomer,

eller deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte med uorganiske eller organiske syrer, kendt ved, at en forbindelse med den almene formel II:



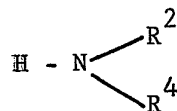
II

hvor:

R^1 og Hal har de ovennævnte betydninger, og

R^6 er en aminogruppe, der eventuelt kan være mono- eller disubstitueret, en trialkylammonium- eller pyridinium-gruppe,

omsættes med en amin med den almene formel III:



III

hvor R^2 og R^4 har de ovennævnte betydninger, og en vundet forbindelse med den almene formel I, om ønsket, derefter overføres i et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt deraf med en uorganisk eller organisk syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendt ved, at omsætningen gennemføres i et overskud af den anvendte amin med den almene formel III.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, kendt ved, at omsætningen gennemføres ved temperaturer mellem 0° og $180^\circ C$, fortrinsvis mellem $100^\circ C$ og $160^\circ C$.

4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, kendt ved, at R^6 er en dimethylamino-, trimethylammonium- eller pyridinium-gruppe.