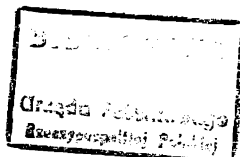


Warszawa dnia 15 kwietnia 1954 r.

C07 d 31/42



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 35771

Kl. 12 p, 1/01

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc
(Paryż, Francja)

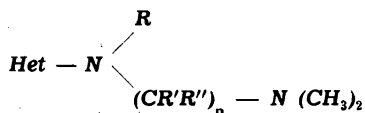
Sposób otrzymywania podstawionych dwuamin

Patent dodatkowy do patentu nr 35770

Udzielono patentu z mocą od dnia 5 stycznia 1948 r.

Pierwszeństwo: 9 września 1943 r. (Francja)

Patent nr 35770 dotyczy otrzymywania nowych dwuamin o wzorze ogólnym

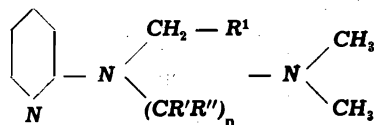


odznaczających się znaczną aktywnością antyhistaminową.

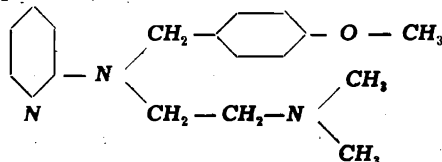
W powyższym wzorze *Het* oznacza rdzeń heterocykliczny (monocykliczny), związany z azotem bądź bezpośrednio, bądź też za pośrednictwem grupy alkylenowej, *R* — resztę alkylową, aralkylową lub heterocykliczną, *R'* i *R''* — atomy wodoru lub reszty alkylowe, a *n* liczbę całkowitą równą lub wyższą od 2.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza otrzymywania pochodnych odpowiadających powyższemu wzorowi ogólnemu, w którym *Het* oznacza α -pirydyl, a *R* — resztę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{R}^1$, przy czym

*R*¹ oznacza alkyl, aryl, aralkyl (reszta aryłowa w tych dwóch ostatnich przypadkach może być podstawiona przez grupy alkylowe, alkoksylowe) lub resztę heterocykliczną. Te nowe dwuaminy mogą więc być uważane za produkty podstawienia azotu α -aminopirydyny, przy czym wzór ogólny tych amin jest następujący



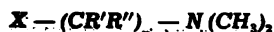
Poniżej opisano zwłaszcza sposób otrzymywania pochodnych o wzorze



odznaczających się szczególnie silnym działaniem antyhistaminowym.

Dwuaminy o podanym wzorze otrzymuje się według wynalazku stosując znane sposoby, mianowicie:

A. Przez kondensację α -aminopirydyny, podstawionej przy azocie aminowym resztą alkylową, aryłową, aralkylową (aryle i aralkyle mogą same zawierać podstawniki alkoksylowe lub alkylowe) lub resztą heterocykliczną, związaną bezpośrednio z azotem albo za pośrednictwem grupy $-\text{CH}_2-$ z aminą trzeciorzędową o wzorze



w którym X oznacza grupę wodorotlenową, bądź chlorowec, bądź też ester siarkowy albo sulfonowy.

Przykład I. 51 g *N*-*p*-izopropylbenzyl- α -aminopirydyny ogrzewa się w temperaturze około 80 °C w 50 cm³ bezwodnego toluenu i dodaje małymi porcjami 9,5 g amidku sodu. Po wydzielaniu się amoniaku większą część toluenu oddestylowuje się. Do pozostałej ciastowatej masy wlewa się 120 cm³ roztworu 27 g dwumetyloaminochloroetanu w eterze. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 140 °C, stosując pod koniec w ciągu pół godziny ciśnienie wynoszące 150 mm słupa rtęci. Produkt zadaje się rozcieńczonym kwasem solnym i eterem, dekantuje, zubożnia do pH = 7 i oddziela nieprzereagowaną *N*-*p*-izopropylbenzyl- α -aminopirydynę. Po zalkalizowaniu za pomocą nadmiaru ługu potasowego wyciąga się zasadę, suszy i destyluje. Otrzymuje się *N*-dwumetyloaminoetylo-*N*-*p*-izopropylbenzyl- α -aminopirydynę, wrzącą w temperaturze 190 — 195 °C pod ciśnieniem 1,9 mm słupa rtęci.

N-*p*-izopropylbenzyl- α -aminopirydynę, wrzącą w temperaturze 104 — 105 °C, można otrzymać, działając chlorkiem *p*-izopropylbenzylu na α -aminopirydynę sodowaną amidkiem sodu.

Przykład II. Zastępując w przykładzie I *N*-*p*-izopropylbenzyl- α -aminopirydynę *N*-*p*-metoksobenzylo- α -aminopirydyną można otrzymać *N*-dwumetyloaminoetylo-*N*-*p*-metoksobenzylo- α -aminopirydynę, wrzącą w temperaturze 185 — 190 °C pod ciśnieniem 2 mm słupa rtęci.

Przykład III. Zastępując w przykładzie II dwumetyloaminochloroetan dwumetyloaminochloropropanem otrzymuje się *N*-dwumetyloaminopropyl-*N*-*p*-metoksobenzylo- α -aminopirydynę, wrzącą w temperaturze 195 — 200 °C pod ciśnieniem 2,5 mm słupa rtęci.

B. Przez kondensację α -aminopirydyny, podstawionej przy azocie aminowym resztą dwumetyloaminoalkylu z haloalkidem alkylu, aryłu lub aralkylu lub z pochodną α -chlorowcoalkyloheterocykliczną, bądź z alkoholem alifatycznym, aryloalifatycznym lub estrem siarkowym albo sulfonowym wspomnianych alkoholi.

Przykład IV. 16,5 g *N*-dwumetyloaminoetylo- α -aminopirydyny soduje się za pomocą 4,5 g amidku sodu (85%) w 40 cm³ ksylenu, po czym dodaje się w ciągu 1/4 godziny w temperaturze 115 °C 12,7 g chlorku benzylu i ogrzewa w ciągu godziny w temperaturze 140 °C. Mieszaninę traktuje się 5%-owym ługiem potasowym i benzenem, dekantuje i destyluje. Otrzymuje się *N*-dwumetyloaminoetylo-*N*-benzyl- α -aminopirydynę, wrzącą w temperaturze 185 — 190 °C pod ciśnieniem 1,7 mm słupa rtęci. Jej jednoczlorowoderek topnieje w temperaturze 182 °C, jest nieco higroskopijny i łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Wyjściową *N*-dwumetyloaminoetylo- α -aminopirydynę można otrzymywać w następujący sposób. 94 g α -aminopirydyny soduje się za pomocą 46 g amidku sodu (85%) w 200 cm³ dwuoksanu. Następnie dodaje się w ciągu godziny w temperaturze 100 — 120 °C 460 cm³ roztworu 2,3 *N*-dwumetyloaminochloroetanu w eterze, oddestylowując w miarę potrzeby eter. Mieszaninę traktuje się 5%-owym ługiem potasowym i benzenem i dekantuje. Produkt wyciąga się z benzenu 10%-owym kwasem solnym, wydziela zasadę ługiem potasowym i wyciąga benzenem. Po destylacji otrzymuje się *N*-dwumetyloaminoetylo- α -aminopirydynę, wrzącą w temperaturze 150 — 155 °C pod ciśnieniem 2 mm słupa rtęci.

Przykład V. Zastępując w przykładzie IV chlorek benzylu chlorkiem *p*-metoksobenzylo otrzymuje się *N*-dwumetyloaminoetylo-*N*-*p*-metoksobenzylo- α -aminopirydynę, opisaną już w przykładzie II.

Przykład VI. Zastępując w przykładzie IV chlorek benzylu bromkiem furfurylu otrzymuje się *N*-dwumetyloaminoetylo-*N*-furfurylo- α -aminopirydynę, wrzącą w temperaturze 170 — 175 °C pod ciśnieniem 1,8 mm słupa rtęci.

Przykład VII. Zastępując w przykładzie IV chlorek benzylu 2-metylo-4-chlorometylotiazolem otrzymuje się *N*-dwumetyloaminoetylo-*N*-(2-metylo-4-tiazolylometylo)- α -aminopirydynę, wrzącą w temperaturze 185 — 190 °C pod ciśnieniem 2 mm słupa rtęci.

Przykład VIII. Mieszaninę 17,8 g *N*-dwumetyloaminoetylobenzylaminy i 15,8 g α -bromo-



w którym R^1 , R' i R'' mają znaczenie podane wyżej.

Przykład VIII. Mieszaninę 17,8 g *N*-dwumetyloaminoetylobenzylaminy i 15,8 g α -bromo-

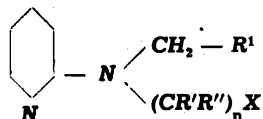
pirydyny w obecności 0,5 g sproszkowanej miedzi ogrzewa się w ciągu $\frac{1}{2}$ godziny w temperaturze 170 °C. Następnie mieszaninę traktuje się 10%-wym ługiem sodowym i wyciąga benzenem. Roztwór benzenowy wyciąga się z kolei 10%-owym kwasem solnym. Z wodnego roztworu chlorowodoru uwalnia się zasady za pomocą ługu potasowego i wyciąga je benzenem. Za pomocą frakcjonowanej destylacji wyodrębnia się z dobrą wydajnością *N*-dwumetyloaminoetylo-*N*-benzylo- α -aminopirydynę, opisaną już w przykładzie IV.

N-dwumetyloaminoetylobenzyloaminę można otrzymywać w następujący sposób:

72 g chlorowodoru dwumetyloaminochloroetanu dodaje się małymi porcjami, wstrząsając, do 214 g benzyloaminy, ogrzanej do temperatury 140 °C. Po zakończeniu dodawania całość ogrzewa się jeszcze w ciągu 5 minut, po czym dodaje się w temperaturze 100 °C wody destylowanej, następnie ługu sodowego, wyciąga benzenem i destyluje. Otrzymuje się *N*-dwumetyloaminoetylobenzyloaminę, wrzącą w temperaturze 128—132 °C pod ciśnieniem 18 mm słupa rtęci.

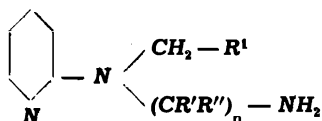
W pewnych szczególnych przypadkach, w których produkty wyjściowe z tych czy innych względów są trudno osiągalne za pomocą najbardziej rozpowszechnionych sposobów, można również stosować inne sposoby otrzymywania. Wchodzą one w ramy wynalazku i podaje się je poniżej.

D. Kondensacja dwumetyloaminy ze związkiem o wzorze ogólnym



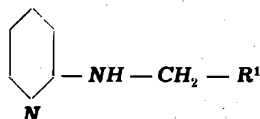
w którym oznaczenia mają to samo znaczenie, jak podano wyżej. W przypadku gdy X oznacza grupę wodorotlenową, pracuje się korzystnie w obecności chloru cynku; jeżeli zaś X oznacza chlorowec, wówczas pracuje się najkorzystniej w obecności nadmiaru aminy drugorzędowej lub zasady trzeciorzędowej takiej jak pirydyna.

E. Przekształcenie pierwszorzędowo-trzeciorzędowej dwuaminy pochodnej α -aminopirydyny o wzorze ogólnym

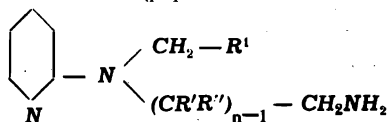


na pożądaną dwuaminę trzeciorzędową za pomocą klasycznych sposobów alkylowania, takich jak działanie chlorowcometanami, estrami siarkowymi lub sulfonowymi metylu, formolem w obecności czynników redukujących lub dwuazometanu.

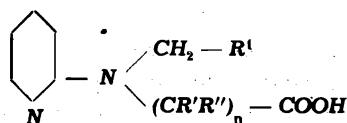
Wyjściowe dwuaminy pierwszorzędowo-trzeciorzędowe dają się łatwo otrzymywać, np. przez kondensację α -aminopirydyny jednopodstawionej.



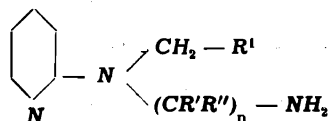
z nitylem $\text{X}(\text{CR}'\text{R}'')_{n-1} - \text{CN}$ i zredukowanie na



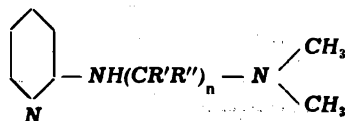
albo też przez degradację według Hoffmanna albo Curtiusa na amidy lub azydy kwasów:



dających:

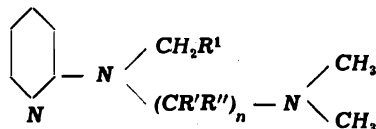


F. Kondensacja aldehydu $\text{R}^1 - \text{CHO}$ z drugorzędową zasadą o wzorze ogólnym



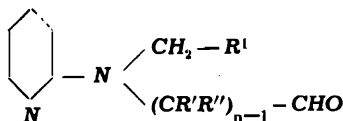
w obecności czynnika redukującego takiego jak kwas mrówkowy.

Otrzymuje się w ten sposób trzeciorzędowe dwuaminy o wzorze ogólnym

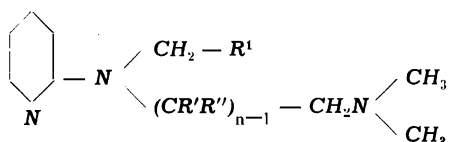


w którym oznaczenia mają to samo znaczenie, jak podano już uprzednio.

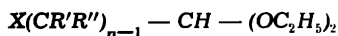
G. Kondensacja dwuetyloaminy w obecności czynnika redukującego z aldehydem (lub jego acetalem) pochodnym α -aminopirydyny o wzorze ogólnym



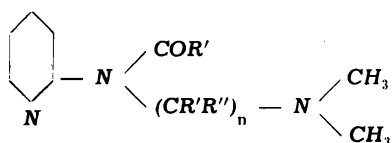
W ten sposób otrzymuje się aminy trzeciorzędowe



Wyjściowy aldehyd lub jego acetal otrzymuje się przez kondensację podstawionej α -aminopirydyny z chlorowcoacetalem:



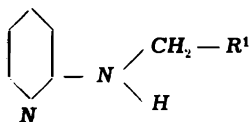
H. Redukcja amidu o wzorze ogólnym



za pomocą znanych sposobów. Amid ten można otrzymać działając chlorkiem kwasu $\text{R}^1 \cdot \text{COCl}$ na dwumetyloaminoalkylenoaminopirydynę.

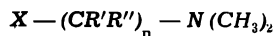
Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania podstawionych dwuamin według patentu nr 35770, znamienny tym, że podstawione α -aminopirydyny o wzorze

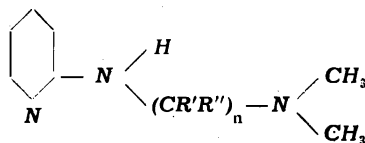


w którym R^1 oznacza alkyl, aryl, aralkyl lub resztę heterocykliczną, kondensuje się w znany

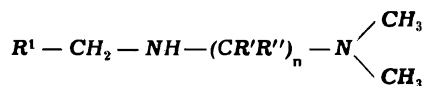
sposób z aminami trzeciorzędowymi o wzorze



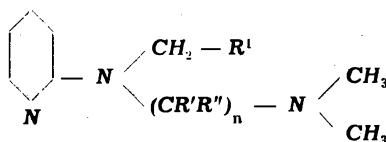
w którym X oznacza grupę wodorotlenową, chlorowec, lub ester siarkowy albo sulfonowy, R' i R'' — atomy wodoru lub reszty alkylowe, a n liczbę całkowitą równą lub wyższą od 2, albo też dwumetyloaminoalkyleno- α -aminopirydyny o wzorze



kondensuje się z pochodnymi $\text{R}^1 - \text{CH}_2 - \text{X}$, albo też α -chlorowcopirydyny kondensuje się z dwuaminami o wzorze



przy czym otrzymuje się podstawione dwuaminy o wzorze



Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych

