

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91887

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.10.73 (P. 176678)

Pierwszeństwo: 02.04.73 dla zastrz. nr 1–3
17.09.73 dla zastrz. nr 4–6
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.74

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP

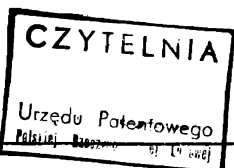
C07c 91/30

C07c 91/14

Int. Cl².

C07C 91/30

C07C 91/14



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH,
Biberach (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych benzyloamin

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R₁ oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R₂ oznacza grupę hydroksycykloheksylową lub, z wyjątkiem grupy 2-hydroksypropylowej, ewentualnie podstawioną 1–3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 3–5 atomach węgla oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności oprócz zwiększonego działania na wytwarzanie czynnika powierzchniowoczynnego lub czynnika przeciwniedodmowego pęcherzyków płuc mają działanie sekretolityczne i uśmierzające kaszel.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez hydrolizę związku o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂, Hal i l mają wyżej podane znaczenie i A oznacza grupę -CH₂- lub -CO-.

Jeżeli A oznacza grupę -CH₂-, wówczas hydrolizę prowadzi się ewentualnie w obecności kwasu, takiego jak kwas solny lub octowy, skutecznie jednak w nieobecności kwasu, w polarnym rozpuszczalniku, takim jak woda, metanol-woda lub dioksan-woda, w temperaturze od 0° do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Jeżeli A oznacza grupę -CO-, wówczas hydrolizę prowadzi się skutecznie w obecności kwasu takiego, jak kwas solny lub siarkowy lub szczególnie korzystnie w obecności zasady, takiej jak wodorotlenek sodowy lub wodorotlenek potasowy, w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak etanol, izopropanol, III-rzęd.butanol, aceton lub dioksan, w temperaturach do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Związki stosowane jako produkty wyjściowe są częściowo znane z literatury lub można je otrzymywać znanymi z literatury metodami.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2, w którym A oznacza grupę -CO- otrzymuje się np. przez chlorowcowanie odpowiednich benzoksazyn.

Związki o wzorze ogólnym 2, w którym A oznacza grupę -CH₂- otrzymuje się przez kondensację odpowiednich fenoli i odpowiedniej aminy z nadmiarem formaldehydu.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 można z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami przeprowadzić w ich fizjologicznie dopuszczalne sole. Jako kwasy nadają się, np. kwas solny, fosforowy, bromowodorowy, siarkowy, mlekowy, winowy lub maleinowy.

Jak już wyżej wspomniano, nowe związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, oprócz zwiększonego działania na wytwarzanie czynnika powierzchniowoczynnego lub czynnika przeciwniedodmowego również działanie sekretolityczne i uśmierzające kaszel.

Tytułem przykładu poddano badaniom na aktywność biologiczną następujące związki:

A = chlorowodorek 3-bromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzyloaminy,

B = chlorowodorek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzyloaminy,

C = chlorowodorek 3,5-dwubromo-N-/dwuhydroksy-III-rzęd.-butylo/-2-hydroksybenzyloaminy,

D = chlorowodorek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-III-rzęd.pentylobenzyloaminy.

1. Działanie wyksztuśne:

Badanie na działanie wyksztuśne prowadzono po zastosowaniu doustnym po 8 mg/kg badanej substancji 5 uśpionym świnkom morskim. Obliczanie zwiększonego wydzielania prowadzono w ciągu 2 godzin przed i po podaniu badanej substancji /Perry i Boyd. Pharmacol. exp. Therap. 73, 65 (1941).

Badanie na świnkach morskich:

Substancja	Zwiększanie wydzielania
A	+66%
B	+70%
C	+88%
D	+80%

2. Ostra toksyczność:

Orientacyjną ostrą toksyczność oznaczano na grupach myszy, z których każda składała się z białych myszy, po podaniu dawki 500 mg/kg–5 000 mg/kg, doustnie każdemu zwierzęciu. Czas obserwacji: 72 godziny.

Substancja	Ostra toksyczność
A	> 500 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
B	>5 000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
C	>5 000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
D	>5 000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzać ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami w zwykłe stosowane postacie użytkowe, przy czym dawka jednostkowa wynosi 1–20 mg, zwłaszcza jednak 2–10 mg.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

P r z y k ł a d I. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina

1,0 g 6,8-dwubromo-3-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynonu-2 ogrzewa się do wrzenia w mieszaninie 30 ml III-rzęd.butanolu i 25 ml 2n ługu sodowego, przez 1 godzinę, pod chłodnicą zwrotną. Oziębia się, zadaje najpierw 30 ml 2n kwasu solnego, a następnie nadmiarem roztworu wodorowęglanu sodowego. Oddestylowuje się alkohol w próżni i ekstatuje fazę wodną dwa razy mieszaniną czterowodorofuranu i eteru (1 : 1). Organiczne ekstrakty suszy się nad siarczanem magnezu i zatęża w próżni do małej objętości. Zadaje się na gorąco eterem naftowym do rozpoczynającego się zmętnienia i pozostawia w zimnie do wykrystalizowania tytułowego produktu, który topnieje w temperaturze 191–193°C. Temperatura topnienia chlorowodoru: 212–218°C (rozkład).

P r z y k ł a d II. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina

2 g 6,8-dwubromo-3,4-dwuhydroksy-3-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-2H-1,3-benzoksazyny rozpuszcza się w temperaturze pokojowej w 20 ml metanolu i zadaje 5 ml wody. Po 15 minutach dodaje się znowu 10 ml metanolu, odciega krystaliczny osad i przemywa go metanolem. Zasadę rozpuszcza się w absolutnym etanolu, zakwasza etanolem kwasu solnego, przy czym krystalizuje chlorowodorek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylobenzyloaminy. Temperatura topnienia: 212–218°C (rozkład).

P r z y k ł a d III. 3,5-dwubromo-N-/dwuhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzyloamina

3 g 6,8-dwubromo-3,4-dwuhydro-3-/dwuhydroksy-III-rzęd.butylo/-2H-1,3-benzoksazyny rozpuszcza się

w 30 ml metanolu i zadaje 10 ml wody, przy czym zaczyna się wydzielać osad. Po 1 godzinie odciąga się osad i przemywa małą ilością metanolu. Zasadę rozpuszcza się w małej ilości absolutnego etanolu, zakwasza etanolem w roztworem kwasu solnego i zadaje eterem. Wykryształizowany chlorowodorek 3,5-dwubromo-N-/dwuhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksy-benzyloaminy topnieje w temperaturze 187–189°C.

Przykład IV. 3,5-dwubromo-N-/dwuhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzyloamina

1,8 g 6,8-dwubromo-3,4-dwuhydro-3-/dwuhydroksy-III-rzęd.butylo/-2H-1,3-benzoksazynonu-2 ogrzewa się do wrzenia w mieszaninie 50 ml III-rzęd.butanolu i 40 ml 2n ługu sodowego; przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Oziębia się, zadaje 50 ml 2n kwasu solnego, destyluje alkohol w próżni i dodaje nadmiar wodorowęglanu sodowego. Wytrąconą zasadę odciąga się i przemywa wodą. Pozostałość rozpuszcza się w absolutnym etanolu, zakwasza etanolem w roztworem kwasu solnego i doprowadza chlorowodorek 3,5-dwubromo-N-/dwuhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzyloaminy do krystalizacji. Temperatura topnienia: 187–189°C.

Przykład V. 3-bromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina

Wytwarza się z 6-bromo-3-/trans-4-hydroksycykloheksylo/-3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynonu-2 analogicznie, jak w przykładzie I lub z 6-bromo-3-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/- 2H-1,3-benzoksazyny analogicznie, jak w przykładzie II. Temperatura topnienia chlorowodoru: 194–196°C (rozkład).

Przykład VI. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-III-rzęd.pentylobenzyloamina

Wytwarza się z 6,8-dwubromo-3-III-rzęd.pentylo-3,4-dwuhydro-2H-1,3-benzoksazynonu-2 analogicznie, jak w przykładzie I lub z 6,8-dwubromo-3-III-rzęd.pentylo-2H-1,3-benzoksazyny analogicznie, jak w przykładzie II. Temperatura topnienia: 202–206°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R_2 oznacza grupę hydroksycykloheksylową oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i Hal mają wyżej podane znaczenie, zaś A oznacza grupę -CO-, hydrolizuje się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że hydrolizę prowadzi się w obecności kwasu lub zasady w temperaturach do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

4. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R_2 oznacza, z wyjątkiem grupy 2-hydroksypropylowej, ewentualnie podstawioną 1–3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 3–5 atomach węgla oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i Hal mają wyżej podane znaczenie, zaś A oznacza grupę -CO- hydrolizuje się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznymi lub organicznym kwasem.

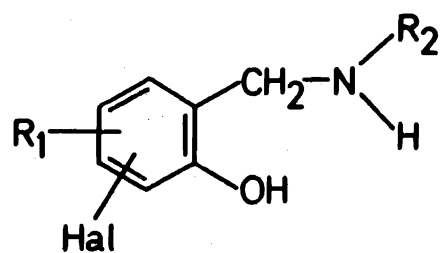
5. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

6. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że hydrolizę prowadzi się w obecności kwasu lub zasady w temperaturach do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

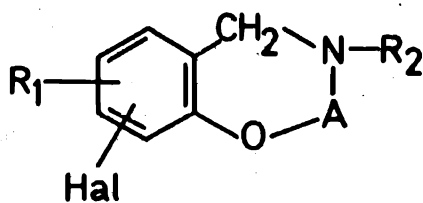
7. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R_2 oznacza grupę hydroksycykloheksylową lub, z wyjątkiem grupy 2-hydroksypropylowej, ewentualnie podstawioną 1–3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 3–5 atomach węgla oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Hal, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, zaś A oznacza grupę -CH₂ hydrolizuje się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

8. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

9. Sposób według zastrz. 7, z n a m i e n n y t y m, że hydrolizę prowadzi się w obecności kwasu w temperaturze od 0° do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.



WZÓR 1



WZÓR 2