

REPUBLIKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58300

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 1/02

Zgłoszono: 20.IX.1966 (P 116 546)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 c 87/58

Opublikowano: 15.XI.1969

UKD

Współtwórcy wynalazku: Rodney Jan Fryer, Earl Reeder, Leon Henryk Sternbach

Właściciel patentu: F. Hoffmann La Roche and Co. Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych dwuamin

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych dwuamin o wzorze 1, w którym A oznacza atom tlenu, grupę $=NH$, $=NOH$, lub $=N-Alk$, w której Alk oznacza niższy rodnik alkilowy, B oznacza rodnik pirydylowy korzystnie 2- lub 4-pirydylowy lub ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, grupą trójfluorometylową, nitrową, niższą alkilową, niższą alkioloaminową lub niższą alkoksylową rodnik fenyłowy, R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, chlorowca, niższy rodnik alkilowy, grupę trójfluorometylową, nitrową, aminową lub niższą alkoksylową, R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą pierścień heterocykliczny, który może zawierać jako heteroatom dodatkowy atom tlenu lub azotu oraz dalszy podstawnik w pierścieniu heterocyklicznym; R_5 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub niższy alkenylowy, a n oznacza liczbę całkowitą 2—7, jednak w przypadku gdy n jest równe 2, co najmniej jeden z podstawników R_3 lub R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy. Wynalazek dotyczy także sposobu wytwarzania soli addycyjnych tych dwuamin z kwasami.

Związki o wzorze 1 wykazują działanie na centralny układ nerwowy.

Korzystne właściwości wykazują związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 jest połączone z pierścieniem benzenowym w położeniu 5 (położenie para w stosunku do atomu

2

azotu aniliny). Korzystne właściwości mają również związki o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 3, zwłaszcza zaś te związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 jest połączone z pierścieniem benzenowym w położeniu 5 i oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru, R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, a R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy lub atom wodoru.

Inną grupą związków o szczególnie korzystnych właściwościach są związki o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , A i B mają wyżej podane znaczenie, R_3 i R_5 oznaczają atom wodoru, R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, a grupa C_nH_{2n} oznacza grupę o wzorze 15, w którym R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy.

Określenie „niższy rodnik alkilowy” stosowane w opisie, jeśli nie podano inaczej, oznacza zarówno nierozgałęziony jak i rozgałęziony łańcuch węglowodorowy, zawierający 1—7 atomów węgla w łańcuchu na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy. Wyrażenie „niższa grupa alkoksylowa” zastosowane w opisie, określa prosty lub rozgałęziony, nasycony łańcuch węglowodorowy, zawierający jedną grupę hydroksylową, jak grupa metoksylowa, etoksylowa, izopropoksylowa. Wyrażenie „niższy rodnik alkenylowy” oznacza prosty lub rozgałęziony nienasycony rodnik węglowodorowy o podwójnym wiązaniu, zawierający 1—7 atomów węgla w łańcuchu, na przykład allil.

Grupa C_nH_{2n} oznacza proste i rozgałęzione grupy alkilenowe, jak grupa trójmetylenowa, czterometylenowa, pięciometylenowa, 1-metylopropylenowa, 2-metylopropylenowa, 1-metylobutylenowa, 3, 3-dwumetylo-propylenowa.

Podstawniki R_3 i R_4 oznaczają przykładowo wodor lub prosty względnie rozgałęziony łańcuch węglowodorowy, zawierający 1—7 atomów węgla, na przykład metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl.

Grupa o wzorze 4 może zatem oznaczać grupę aminową i grupę aminową podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi; R_3 i R_4 razem z atomem azotu, z którym są połączone, mogą tworzyć pięcio- lub sześcioczłonowy heterocykliczny pierścień, korzystnie piperazynowy, piperidynowy, pirolidynowy, morfolinowy lub ich podstawione pochodne. Jeśli pierścień heterocykliczny jest podstawiony, zawiera on dodatkowy atom azotu, z którym związany jest podstawnik.

Do takich podstawników należą niższe grupy alkilowe o łańcuchu rozgałęzionym lub prostym jak metyl, etyl, izopropyl, niższe grupy hydroksyalkilowe jak hydroksyetyl, niższe grupy alkenyloksyalkilowe jak winyloksyalkil oraz niższe grupy alkoksyalkilowe jak etoksyalkil. Korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym jeden z podstawników R_3 lub R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, a drugi atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a zwłaszcza związki, w którym zarówno R_3 jak i R_4 oznaczają niższy rodnik alkilowy.

Jak już wspomniano sposobem według wynalazku wytwarza się także sole addycyjne związków o wzorze 1 z kwasami. Związki o wzorze 1 tworzą sole addycyjne z jednym lub więcej molami kwasu w zależności od ilości zasadowych atomów azotu obecnych w cząsteczce związku. Związki o wzorze 1 tworzą sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, jak kwas solny, bromowodorowy, cytrynowy, fosforowy, winowy, salicylowy, toluenosulfonowy, askorbinowy, azotowy, bursztynowy, mrówkowy itd.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, przy czym we wzorach 2 i 3 jeden z symboli X lub Y oznacza atom chlorowca, a drugi grupę aminową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkenyloową, lub grupę aminową ewentualnie chronioną na przykład grupą tozylową, Z oznacza atom chlorowca lub grupę o wzorze 4, a A, B, R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane dla wzoru 1, po czym w przypadku, gdy w otrzymanym produkcie Z oznacza chlorowiec, produkt ten poddaje się reakcji z aminą o wzorze 5, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane dla wzoru 1, a następnie odszczepia się obecną ewentualnie grupę ochronną i w otrzymanym związku o wzorze 1 ewentualnie alkiluje się lub alkenyluje atom azotu aniliny, alkiluje się krańcową grupę aminową, lub związek o wzorze 1 traktuje się amoniakiem, hydroksyloaminą lub niższą alkiloaminą lub w związku o wzorze 1 ewentualnie obecną grupę fluoro-

fenylową odpowiadającą podstawnikowi B przeprowadza się w grupę alkiloaminofenylową, poddaje hydrolizie otrzymaną iminę za pomocą mocnego kwasu i przeprowadza otrzymany związek o wzorze 1 w sól addycyjną z kwasem.

Korzystnie reakcji poddaje się związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , A i B mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza chlorowiec, korzystnie chlor, brom lub jod, ze związkiem o wzorze 6, w którym n ma wyżej podane znaczenie.

Powyższą reakcję prowadzi się w temperaturze 75°C. Jak związki o wzorze 6 stosuje się zwłaszcza, 1, 3-propylenodwuaminę, 1, 3-(2-metylo)-propylenodwuaminę, 1, 3-butylenodwuaminę. Związek o wzorze 6 można stosować w dużym nadmiarze, przy czym wówczas służy on jako środowisko reakcji. Jako środowisko reakcji stosuje się łatwo dostępny, obojętny rozpuszczalnik organiczny, na przykład N, N-dwumetyloformamid, sulfotlenek metylowy, alkohol lub aminę, na przykład pirydynę, pikolinę, chinolinę.

Korzystnie reakcji poddaje się związek o wzorze 2 ze związkiem o wzorze 18, w którym R_3 i Y mają wyżej podane znaczenie lub ze związkiem o wzorze 19, w którym R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a Y ma znaczenie wyżej podane, albo też związek o wzorze ogólnym 3 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 20, w którym R_1 , R_2 , X i A mają wyżej podane znaczenie.

Można również korzystnie poddawać reakcji związek o wzorze 7, w którym R_1 , R_2 , R_5 , A i B mają wyżej podane znaczenie i którego grupa aminowa korzystnie chroniona jest grupą ochronną, ze związkiem o wzorze 16, w którym n ma wyżej podane znaczenie i traktować otrzymany związek o wzorze 8, w którym n, R_1 , R_2 , R_5 , A i B mają wyżej podane znaczenie, związkiem o wzorze 5, w którym R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności alkaliów jak wodorotlenek sodu i rozpuszczalnika organicznego, po czym odszczepia się grupę ochronną i przy zastosowaniu amoniaku otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru. W przypadku stosowania aminy pierwszorzędowej otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym jeden z symboli R_3 i R_4 oznacza atom wodoru, a drugi niższy rodnik alkilowy.

Jeżeli zastosuje się aminę drugorzędową, otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym obydwa symbole R_3 i R_4 oznaczają niższy rodnik alkilowy, albo tworzą razem pierścień heterocykliczny.

Korzystnie postępuje się również w ten sposób, że na pochodną aniliny o wzorze 9, w którym A, B, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, działa się związkiem o wzorze 17, w którym Y oznacza chlor, brom lub jod, a R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się tak, że najpierw zastępuje się atom wodoru przy azocie, zawierającym grupę tozylową jako grupę ochronną w związku o wzorze 9 przez atom sodu, przy czym stosuje się na przykład wodorek sodu, metylan sodu, a następnie działa się związkiem o wzorze 17. Od

otrzymanego związku o wzorze 10, w którym n, A, B, R₁, R₂, R₃, R₄ mają wyżej podane znaczenie, odszczepia się grupę tozylową przez ogrzewanie związku o wzorze 10 w obecności odpowiedniego kwasowego czynnika oddającego protony, jak kwas siarkowy.

W powyższych związkach o wzorze 9 i 10 grupa tozylowa jest odszczepiającą się grupą ochronną. W związkach o wzorze 9 i 10 może występować i zastąpić grupę tozylową inna grupa odszczepiająca się, jak inaczej podstawiona grupa arylosulfonowa, na przykład benzenosulfonowa, lub acylowa, jak acetylowa.

Związki o wzorze 1, w którym R₅ oznacza atom wodoru, przeprowadza się ewentualnie — jak już wspomniano — w związki, w których R₅ oznacza inne podstawniki niż wodór. Związki o wzorze 1, w którym R₅ oznacza rodnik alkilowy lub alkenylowy otrzymuje się przez reakcję związków o wzorze 1, w którym R₅ oznacza wodór z dwuazoalkanami, na przykład z dwuazometanem, siarczanami dwualkilowymi zawierającymi niższy alkil, na przykład siarczanem dwumetylu, niższymi halogenkami alkilowymi na przykład jodkiem metylu i niższymi halogenkami alkenylowymi na przykład bromkiem alilu, w środowisku eteru, benzenu, alkoholu (etanolu), dwumetyloformamidu lub dioksanu.

Reakcję prowadzi się korzystnie w ten sposób, że za pomocą etylanu sodu, wodorku sodu itp. uzyskuje się pochodną podstawioną atomem sodu przy atomie azotu w położeniu 2 związku o wzorze 1, po czym na tę pochodną sodową działa się jednym molem lub nadmiarem środka alkilującego lub alkenylującego.

Związki o wzorze 1, w którym A oznacza grupę =NOH otrzymuje się przez działanie hydroksyloaminą na związki o wzorze 1, w którym A oznacza tlen. Reakcję tę prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, jak pirydyna lub etanol.

Związki o wzorze 1, w którym A oznacza grupę =NH lub grupę =N-Alk otrzymuje się przez działanie amoniakiem lub pierwszorzędową aminą pod ciśnieniem na związki o wzorze 1, w którym A oznacza tlen.

Związki o wzorze 1, w którym R₃ i/lub R₄ oznaczają atom wodoru, można podstawiać jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi.

N-jednoalkilowe pochodne otrzymuje się przez gotowanie amin z mrówczanem etylu pod chłodnicą zwrotną, otrzymując najpierw pochodną formylową, którą ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w środowisku eteru dwumetylowego glikolu dwuetylenowego z wodorkiem sodu i halogenkiem alkilu na przykład jodkiem metylu, otrzymując związek o wzorze 11, w którym n, R₁, R₂, R₅, A i B mają wyżej podane znaczenie, który po hydrolizie we wrzącym kwasie solnym daje związek o wzorze 1, w którym jeden z symboli R₃ lub R₄ oznacza atom wodoru, a drugi niższy rodnik alkilowy.

N-dwualkilowe pochodne otrzymuje się przez

alkilowanie pierwszo- lub drugorzędowych amin o wzorze 1 mieszaniną aldehydu i kwasu mrówkowego. Na przykład związki o wzorze 1, w którym R₃ i R₄ oznaczają rodnik metylowy, otrzymuje się przez metylowanie amin pierwszorzędowych o wzorze 1, w którym R₃ i R₄ oznaczają atom wodoru, za pomocą mieszaniny wodnego roztworu formaldehydu i kwasu mrówkowego.

Jak już wspomniano, sposobem według wynalazku przeprowadza się ponadto ewentualnie podstawnik B oznaczający grupę fluorofenyłową w grupę alkiloaminofenyłową oraz ewentualnie przeprowadza się hydrolizę otrzymanej iminy za pomocą mocnego kwasu. W tym celu związek o ogólnym wzorze 12, w którym n, R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji pod ciśnieniem z nie mniej niż dwoma molami pierwszorzędowej aminy w sposób opisany powyżej i otrzymuje się związek o wzorze 13, w którym n, R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie.

Związek o wzorze 13 ewentualnie zadaje się mocnym kwasem, uzyskując związek o wzorze 14, w którym n, R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, który przez działanie hydroksyloaminą lub amoniakiem można przeprowadzić w oksym lub związek iminowy, jak opisano poprzednio.

Związki o wzorze 1, 12, 13 i 14 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami oznaczają się działaniem antydepresyjnym na centralny układ nerwowy oraz nadają się nie tylko do osłabiania objawów związanych z depresjami centralnego układu nerwowego, lecz także do osłabiania lub usuwania stanów depresyjnych centralnego układu nerwowego wywołanych przez podawanie środków chemicznych.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się jako leki na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych zawierających te produkty lub ich sole w mieszaninie z odpowiednim do stosowania dojelitowego lub pozajelitowego obojętnym nośnikiem względnie rozpuszczalnikiem farmaceutycznym, organicznym lub nieorganicznym jak woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, guma, glikole polialkilenowe, wazelina itd.

Preparaty farmaceutyczne wytwarza się w postaci stałej na przykład tabletki, drażetki, czopki, kapsułki lub w postaci płynnej na przykład roztwory, zawiesiny lub emulsje. Mogą one być ewentualnie sterylizowane i zawierać substancje pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole służące do zmiany ciśnienia osmotycznego lub bufory. Mogą również zawierać inne substancje o właściwościach leczniczych.

Przy podawaniu związków o wzorze 1, 12, 13 i 14 organizmom ciepłokrwistym stosuje się dawki 0,1—100 mg na kilogram wagi ciała, korzystnie 0,1—30 mg na kilogram wagi ciała, najlepiej 0,2—10 mg na kilogram wagi ciała.

Następujące przykłady ilustrują wynalazek. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do mieszaniny 900 ml pirydyny i 200 ml 1, 3-propylenodwuminy dodaje się mieszając 104 g 2-chloro-5-nitrobenzofenonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną i następnie odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość wytrząsa się z mieszaniną chlorku metylenu i wody. Oddziela się warstwę organiczną, suszy ją i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w litrze 1,5 n kwasu solnego i wstrząsając ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej na 18 godzin.

Wydzielony produkt reakcji odsącza się i krystalizuje z metanolu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanol — eter otrzymuje się chlorowodorek 2-(3-aminopropylamino)-5-nitrobenzofenonu w postaci żółtych igieł, które topnieją w temperaturze 239—240°. Przez zadanie chlorowodoru wodorotlenkiem sodu otrzymuje się 2-(3-aminopropylamino)-5-nitrobenzofenon. Po krystalizacji wolnej zasady z eteru otrzymuje się żółte igły, które topnieją w temperaturze 97—98°.

Przykład II. Roztwór 0,013 mola 5-chloro-2-paratoluonosulfonamido-benzofenonu w 25 ml N, N-dwumetyloformamidu miesza się z 3,2 ml metanolowego roztworu wodorotlenku sodu (zawierającego 4,87 milirównoważnika/ml; 0,156 mola). Mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Dodaje się roztwór 0,325 mola chlorku dwumetyloaminopropylu w 25 ml toluenu i wstrząsa mieszaninę reakcyjną w ciągu 18 godzin w temperaturze 55°.

Mieszanina ta zagęszcza się w olej, który rozpuszcza się w 200 ml eteru, po czym trzy razy przemywa wodą porcjami po 100 ml każda. Roztwór eterowy ekstrahuje się 3 porcjami po 50 ml 6 n kwasu solnego. Połączone kwaśne ekstrakty przemywa się 100 ml eteru, alkalizuje amoniakiem i otrzymaną mieszaninę ekstrahuje 3 porcjami po 100 ml eteru. Połączone ekstrakty eterowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Otrzymuje się 5-chloro-2-[N-(3-dwumetyloaminopropyl)-p-toluenosulfonamido]-benzofenon, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny eter-eter naftowy wydziela się w postaci białych słupków, które topnieją w temperaturze 103—106°.

1 g 5-chloro-2-[N-(3-dwumetyloaminopropyl)-p-toluenosulfonamido]-benzofenonu dodaje się do 20 ml 70% (procent objętościowy) kwasu siarkowego ogrzanego do temperatury 105°. Mieszaninę miesza się, ogrzewa do temperatury 145° i pozostawia w tej temperaturze w ciągu 5 minut. Następnie wylewa się mieszaninę reakcyjną na lód, alkalizuje stężonym roztworem wodorotlenku amonu i ekstrahuje trzykrotnie 50 ml porcjami eteru. Połączone ekstrakty eterowe przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje. Otrzymuje się 5-chloro-2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-benzofenon w stężonym roztworze eterowym. Do roztworu dodaje się roztwór suchego chlorowodoru w izopropanolu i otrzymuje chlorowodorek 5-chloro-2-(3-dwumetyloamino-

propylamino)-benzofenonu w postaci żółtych słupków, które topnieją w temperaturze 157—163°.

Przykład III. Mieszaninę 9,0 g (29,2 mola) 2-(3-chloropropylamino)-5-chlorobenzofenonu, 30 moli jodku potasu i nadmiar amoniaku w 25 ml etanolu wstrząsa się w ciągu 4 godzin w zamkniętym naczyniu. Mieszaninę reakcyjną odsącza się i przesącza odparowuje w próżni do sucha. Do pozostałości dodaje się 3 n roztworu wodorotlenku sodu i chlorku metylenu. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i chromatografuje na kolumnie z tlenku glinu (Woelm, obojętny, aktywność I).

Gdy benzen przejdzie przez kolumnę, eluuje się roztworem benzenowym zawierającym 1% etanolu. Otrzymuje się w ten sposób frakcję, która po zagęszczeniu daje 2-(3-aminopropylamino)-5-chlorobenzofenon w postaci oleju. Olej ten dodaje się do roztworu zawierającego nadmiar chlorowodoru w eterze. Wydziela się chlorowodorek 2-(3-aminopropylamino)-5-chlorobenzofenonu, który po krystalizacji z mieszaniny izopropanol — eter otrzymuje się w postaci żółtych igieł topniejących w temperaturze 170°.

Przykład IV. Mieszaninę 5,0 g (16 moli) 2-(3-chloropropylamino)-5-chlorobenzofenonu, 16 moli jodku potasu i nadmiaru metylaminy w etanolu miesza się w zamkniętym naczyniu w ciągu 4,5 godzin w temperaturze 100—119°. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do 800 ml wody zawierającej małą ilość wodorotlenku sodu i następnie ekstrahuje chlorkiem metylenu.

Ekstrakt przemywa się wodą, suszy siarczanem sodu, odciąga rozpuszczalnik i do pozostałego oleju dodaje ogrzewając 3 n kwasu solnego. Otrzymaną mieszaninę zobojętnia się wodorotlenkiem sodu. Ekstrakcja chlorkiem metylenu i usunięcie rozpuszczalnika daje żółty olej, który rozpuszcza się w eterze i traktuje chlorowodorem. Otrzymuje się chlorowodorek 5-chloro-2-(3-metyloaminopropylamino)-benzofenonu, który topnieje w temperaturze 200—205°.

Przykład V. Mieszaninę 5,4 g (17,5 moli) 2-(3-chloropropylamino)-5-chlorobenzofenonu, 20 moli jodku potasu i 25 ml (nadmiar) piperydyny ogrzewa się przez noc pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną sączy się i odparowuje piperydynę w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i roztwór przemywa 1 n roztworem wodorotlenku sodu, a następnie wodą. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika w próżni otrzymuje się 5-chloro-2-(3-piperydynopropylamino)-benzofenon w postaci żółtego oleju. Chlorowodorek 5-chloro-2-(3-piperydynopropylamino)-benzofenonu otrzymuje się zwykły sposób przez dodanie do oleju metanolowego roztworu kwasu solnego. Po krystalizacji z metanolu otrzymuje się sól w postaci żółtych płytek, które topnieją w temperaturze 208—210°.

Przykład VI. Do roztworu 9,1 g 2-(3-aminopropylamino)-5-nitrobenzofenonu w 50 ml kwasu mrówkowego dodaje się 50 ml 40% wodnego roz-

tworu formaldehydu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 1,5 godziny, a potem dalsze 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód, alkalizuje rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy osusza się i odparowuje do sucha w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i ekstrahuje rozcieńczonym kwasem solnym.

Oddziela się wodną, kwaśną warstwę, alkalizuje rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu i ekstrahuje eterem. Ostatni ekstrakt eterowy suszy się i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w nadmiarze metanolowego roztworu chlorowodoru i odparowuje do sucha w próżni. Sól przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu, izopropanolu i eteru. Otrzymuje się chlorowodorek 2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-5-nitrobenzofenonu, który topnieje w temperaturze 180—181°.

Przykład VII. Roztwór 16,7 g (49,8 moli) 5-chloro-2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-2'-fluorobenzofenonu, 85 g chlorowodoru hydroksyloaminy i 200 ml pirydyny ogrzewa się w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Dodaje się dalsze 15 g chlorowodoru hydroksyloaminy i ogrzewa jeszcze raz pod chłodnicą zwrotną w ciągu 96 godzin. Mieszaninę reakcyjną dodaje się do ochłodzonej lodem 3 n zasady sodowej znajdującej się w nadmiarze. Ochłodzoną mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu, przemywa wodą i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostaje stała substancja, którą krystalizuje się z eteru, a następnie z etanolu otrzymując bezbarwne igły oksymu 2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-5-chloro-2'-fluorobenzofenonu, które topnieją w temperaturze 170—171°.

Przykład VIII. Mieszaninę 34,5 g (0,103 moli) 5-chloro-2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-2'-fluorobenzofenonu, 1,0 g chlorku cynku i nadmiar metyloaminy w 250 ml etanolu zatapia się w bombie pod ciśnieniem 70 atm. azotu i wstrząsa w ciągu 3 godzin w temperaturze 150°. Mieszaninę poreakcyjną odsąca się i przesącza zagęszcza w próżni. Otrzymuje się mieszaninę dwóch izomerów metyloiminy 5-chloro-2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-2'-metyloaminobenzofenonu w postaci żółtych słupków, które topnieją w temperaturze 90—103°.

Izomery można ewentualnie rozdzielić. Frakcyjna krystalizacja z heksanu daje izomer a, który topnieje w temperaturze 109—111°, a zagęszczenie ługów krystalizacyjnych daje izomer b, który topnieje w temperaturze 110—113°.

Przykład IX. 5 g metyloiminy 5-chloro-2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-2'-metyloaminobenzofenonu rozpuszcza się w 50 ml etanolu i 100 ml 3 n kwasu solnego. Roztwór ogrzewa się w ciągu 3 i 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną, zobojętnia i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po osuszeniu i oddestylowaniu w próżni rozpuszczalnika pozostaje pomarańczowo zabarwiony olej. Po krystalizacji z mieszaniny heksan — eter naftowy otrzymuje się 5-chloro-2-(3-dwumetyloaminopro-

pyloamino)-2'-metyloaminobenzofenon w postaci żółtych słupków, które topnieją w temperaturze 85—87°.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki:

Chlorowodorek 5-chloro-2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-2'-fluorobenzofenonu, żółte słupki o temperaturze topnienia 172—174°.

Mono-bromowodorek 5-chloro-2-(2-metyloaminoetyloamino)-benzofenonu. Krystalizacja z acetonu i dalsze krystalizacje z mieszaniny izopropanol-eter, żółte słupki o temperaturze topnienia 145—150°.

Maleinian 4-[5-bromo-2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-benzoilo]-pirydyny. Krystalizacja z mieszaniny etanol-eter, żółte słupki o temperaturze topnienia 151—152°.

Półwodzian chlorowodoru 2-[(2-dwumetyloaminoetylo)-amino]-5-chlorobenzofenonu. Krystalizacja z izopropanolu, żółte słupki o temperaturze topnienia 197—199°.

Chlorowodorek 5-chloro-2-(2-dwumetyloaminoetyloamino)-2'-fluorobenzofenonu, żółta krystaliczna sól o temperaturze topnienia 134—143°.

Chlorowodorek 5-chloro-2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-2'-fluorobenzofenonu, żółte słupki o temperaturze topnienia 144—147°.

Półwodzian dwuchlorowodoru 2-[5-bromo-2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-benzoilo]-pirydyny, pomarańczowe słupki o temperaturze topnienia 177—185° (rozkład).

Chlorowodorek 5-chloro-2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-benzofenonu. Krystalizacja z mieszaniny metanol-eter, żółte słupki o temperaturze topnienia 157—163°.

Dwumaleinian 5-chloro-2-(3-piperazynopropylamino)-2'-fluorobenzofenonu, żółte kryształy o temperaturze topnienia 157—159°.

Dwumaleinian 5-chloro-2-[3-(4-metylopiperazyno)-propylamino]-2'-fluorobenzofenonu. Krystalizacja z etanolu, żółte słupki o temperaturze topnienia 185—188°.

Dwumaleinian 5-chloro-2-{3-[4-(2-hydroksyetylo)-piperazyno]-propylamino}-2'-fluorobenzofenonu. Krystalizacja z acetonu, żółte igły o temperaturze topnienia 166—167°.

Dwumaleinian 5-chloro-2-{3-[4-(2-winyloksyetylo)-piperazyno]-propylamino}-2'-fluorobenzofenonu. Krystalizacja z acetonu, jasnożółte słupki o temperaturze topnienia 140—142°.

Dwumaleinian 5-chloro-2-{3-[4-(2-etoksyetylo)-piperazyno]-propylamino}-2'-fluorobenzofenonu. Krystalizacja z acetonu, żółte słupki o temperaturze topnienia 153—155°.

Monomaleinian 7-chloro-5-(2-fluorofenilo)-1, 3-dwuwodoro-1-(3-morfolinopropylamino)-2H-1, 4-benzodwuzapinonu-2. Krystalizacja z metanolu, bezbarwne płytki o temperaturze topnienia 183—185°.

Chlorowodorek 5-chloro-2-(3-morfolinopropylamino)-2'-fluorobenzofenonu. Krystalizacja z mieszaniny metanol-eter, żółte igły o temperaturze topnienia 148—150°.

Chlorowodorek 5-trójfluorometylo-2-(2-dwumetyloamino)-benzofenonu. Krystalizacja

z mieszaniny etanol-eter, żółte igły o temperaturze topnienia 203—205°.

2-(3-dwumetyloaminopropylamino)- 5-nitrobenzofenon. Krystalizacja z eteru, żółte słupki o temperaturze topnienia 105—106°.

Chlorowodorek 2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-5-nitrobenzofenonu. Krystalizacja z mieszaniny metanolu, izopropanolu i eteru, żółte igły o temperaturze topnienia 181—182°.

Maleinian 5-bromo-2-(3-dwumetyloaminopropylamino)-benzofenonu. Krystalizacja z mieszaniny chlorku metylenu i eteru, żółte igły o temperaturze topnienia 110—111°.

2 - (3-chloropropylamino)- 5-chlorobenzofenon. Chromatografia na tlenku glinu (Woelm, obojętny, aktywność I) żółte słupki o temperaturze topnienia 60—62°.

5-chloro-2-(2-etyloaminoetyloamino)- benzofenon. Krystalizacja z eteru naftowego, żółte pręciki o temperaturze topnienia 64—66°.

Monochlorowodorek 5-chloro-2-(2-etyloaminoetyloamino)-2'-fluorobenzofenonu, żółte kryształy o temperaturze topnienia 205—215°.

Przykład X. Roztwór 15 g (0,0421 moli) soli sodowej 5-chloro-2-(p-toluenosulfonamido)-benzofenonu w 50 ml N, N-dwumetyloformamidu zadaje się 5 ml (0,0505 moli) 1-bromo-3-chloropropanolu i otrzymany roztwór miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze 60—70°. Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostały olej rozpuszcza w 100 ml dwuchlorometanu. Roztwór przemywa się dwukrotnie 100 ml wody, a następnie 75 ml nasyconego roztworu soli kuchennej i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu.

Olej otrzymany po odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się w 50 ml benzenu i chromatografuje na kolumnie z tlenku glinu (400 g). Eluowanie za pomocą 1 litra benzenu (zawierającego 5% eteru) daje 0,8 g oleju, który składa się głównie z produktu wyjściowego i zostaje odrzucony. Za pomocą 1 litra octanu etylu wymywa się mieszaninę dwóch możliwych produktów. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość krystalizuje się z mieszaniny etanol-eter naftowy (temperatura wrzenia 30—60°). Otrzymuje się wtedy mniej rozpuszczalny 2'-benzoilo-4'-chloro-N-(3-bromopropyl)-p-toluenosulfonanilid w postaci białych słupków o temperaturze topnienia 104°.

Przekrystalizowany produkt dodaje się do przesączu zawierającego 2'-benzoilo-4'-chloro-N-(3-chloropropyl)-p-toluenosulfonanilid, po czym usuwa się rozpuszczalnik. Do roztworu 10 g mieszaniny w 60 ml N, N-dwumetyloformamidu dodaje się 5 g jodku sodu w 60 ml dwumetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, stosując chłodnicę z suchym lodem zapobiegającą oddestylowaniu dwumetyloaminy. Usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany olej miesza się z 150 ml eteru i 150 ml 3 n kwasu solnego.

Po zdekantowaniu nierozpuszczalnego oleju odziera się warstwę kwaśną przemywa ją 150 ml eteru i alkaliczuje wodorotlenkiem amonu. Pro-

dukt ekstrahuje się 150 ml eteru i rozdziela warstwy. Warstwę organiczną przemywa się 100 ml wody i 100 ml stężonego roztworu soli kuchennej, suszy bezwodnym siarczanem sodu, sączy i odparowuje. Produkt krystalizuje się z mieszaniny eter- eter naftowy (temperatura wrzenia 30—60°) otrzymane białe słupki 2'-benzoilo-4'-chloro-N-(3-dwumetyloaminopropyl)-p-toluenosulfonanilidu topnieją w temperaturze 99—104°.

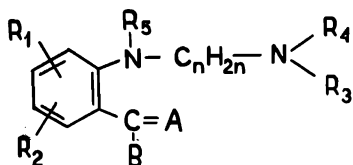
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych dwuamin o wzorze 1, w którym A oznacza atom tlenu, grupę =NH, =NOH lub N-Alk, w której Alk oznacza niższy rodnik alkilowy, B oznacza rodnik pirydylowy lub ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, grupą trójfluorometylową, nitrową, niższą alkilową, niższą alkiloaminową lub niższą alkoksylową — rodnik fenylowy, R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru, chlorowca, niższy rodnik alkilowy, grupę trójfluorometylową, nitrową, aminową lub niższą alkoksylową; R₃ i R₄ oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, albo razem z atomem azotu z którym są związane tworzą pierścień heterocykliczny, który może mieć w pierścieniu dalszy atom tlenu lub azotu i zawierać dalszy podstawnik w pierścieniu heterocyklicznym, n oznacza liczbę całkowitą 2—7, jednak w przypadku, gdy n oznacza 2, co najmniej jeden z podstawników R₃ lub R₄ oznacza niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 2 działa się związkiem o wzorze 3, przy czym we wzorach 2 i 3 jeden z symboli X i Y oznacza atom chlorowca, a drugi grupę aminową, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkenylową lub grupę aminową ewentualnie chronioną grupą tozylową, Z oznacza atom chlorowca lub grupę o wzorze 4, a A, B, R₁, R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, po czym w przypadku, gdy w otrzymanym produkcie Z oznacza chlorowiec, produkt ten poddaje się reakcji z aminą o wzorze 5, w którym R₃ i R₄ mają znaczenie wyżej podane, a następnie odszczepia się obecną ewentualnie grupę ochronną i w otrzymanym związku o wzorze 1 ewentualnie alkiluje się lub alkenyluje atom azotu aniliny, alkiluje końcową grupę aminową, lub związek o wzorze 1 traktuje się amoniakiem, hydroksyloaminą lub niższą alkiloaminą, lub w związku o wzorze 1 ewentualnie obecną grupę fluorofenylową odpowiadającą podstawnikowi B przeprowadza się w grupę alkiloaminofenylową, poddaje otrzymaną iminę hydrolizie za pomocą mocnego kwasu i przeprowadza otrzymany związek o wzorze 1 w sól addycyjną z kwasem.

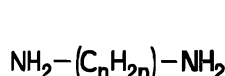
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R₁, R₂, A i B mają znaczenie podane w zastrz. 1, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji ze

związkiem o wzorze 6, w którym n ma znaczenie wyżej podane.

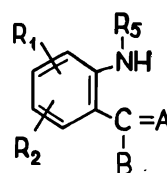
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 7, w którym R_1 , R_2 , R_5 , A i B mają znaczenie wyżej podane i w którym grupa aminowa korzystnie jest chroniona odszczepiającą się grupą ochronną, działa związkiem o wzorze 16, w którym n ma znaczenie wyżej podane, po czym otrzymany produkt poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 9, w którym A, B, R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 17, w którym n, R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a Y oznacza chlor, brom lub jod, po czym od otrzymanego związku o wzorze 10, w którym n, A, B, R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, odszczepia się grupę ochronną przez ogrzewanie w obecności czynnika kwasowego oddającego protony.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 18, w którym R_3 i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1.



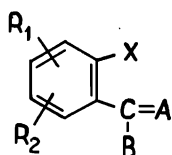
WZÓR 1



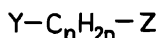
WZÓR 6



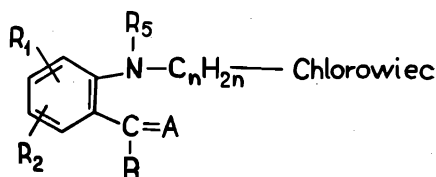
WZÓR 7



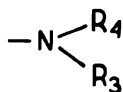
WZÓR 2



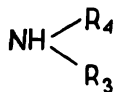
WZÓR 3



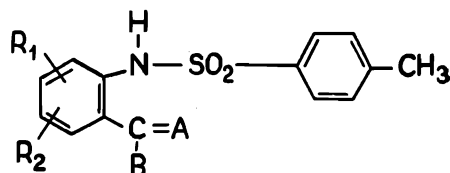
WZÓR 8



WZÓR 4

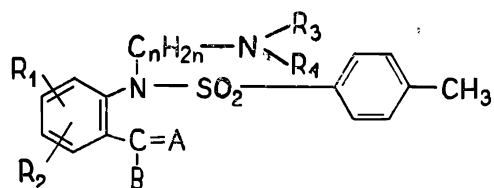


WZÓR 5



WZÓR 9

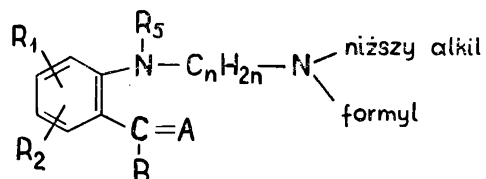
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 19, w którym Y ma znaczenie podane w zastrz. 1, a R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 20, w którym R_1 , R_2 , X i A mają znaczenie podane w zastrz. 1.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 5-chlorowco - 2-(3-chlorowcopropylamino)-2'-fluorobenzofenon poddaje się reakcji z niższą dwualkiloaminą.
9. Sposób według zastrz. 1 i 8 **znamienny tym**, że 5-chloro-2-(3-chloropropylamino)-2'-fluorobenzofenon poddaje się reakcji z dwumetyloaminą.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 5-chlorowco-2-(3-chlorowcopropylamino) -benzofenon poddaje się reakcji z niższą dwualkiloaminą.
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 5-nitro-2-(3-chlorowcopropylamino) -benzofenon poddaje się reakcji z niższą dwualkiloaminą.



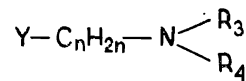
WZÓR 10

Chlorowiec — C_nH_{2n} — Chlorowiec

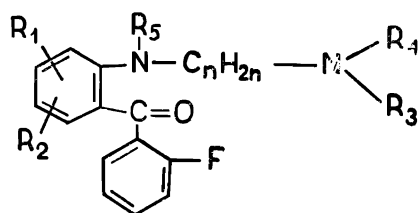
WZÓR 16



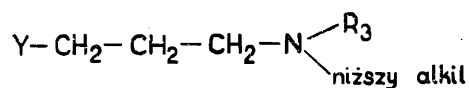
WZÓR 11



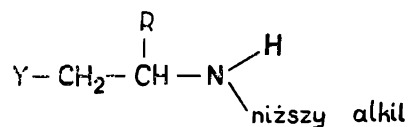
WZÓR 17



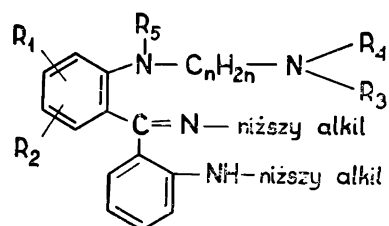
WZÓR 12



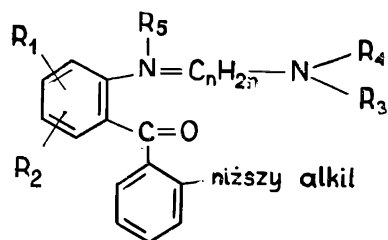
WZÓR 18



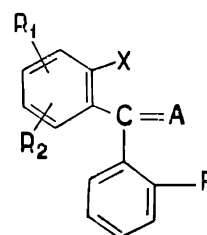
WZÓR 19



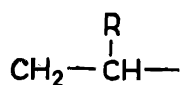
WZÓR 13



WZÓR 14



WZÓR 20



WZÓR 15