

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94658

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23.09.74 (P. 174273)

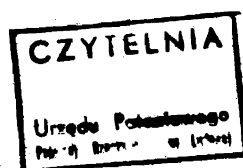
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 27.03.76

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 87/36
C07c 87/60

Int. Cl². C07C 87/36
C07C 87/60



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH,
Biberach n/Riss (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania terapeutycznie czynnej N-cykloheksylo-N-metylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-aminy

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-cykloheksylo-N-metylo- (2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-aminy, albo bromoheksyny, o wzorze 1 oraz jej soli addycyjnych z kwasami, w szczególności chlorowodoru.

Bromoheksyna jest czynnikiem wywołującym skurcz oskrzeli, który ma nadzwyczaj silne działanie uśmierzające kaszel, przy czym dawkowanie i toksyczność są nadzwyczaj małe.

Wytwarzanie bromoheksyny zostało wcześniej opisane na przykład w fińskich opisach patentowych nr nr 40631, 40803, 40804 i 41962.

W fińskich opisach patentowych nr nr 40631, 40803, 40804, które odpowiadają opisowi patentowemu RFN nr 1169939, opisano trzy różne sposoby wytwarzania różnych terapeutycznie wartościowych benzyloamin, w szczególności wytwarzania związku według niniejszego wynalazku, mianowicie bromowanie N-(2-aminobenzyl)-N-metylo-cykloheksyloaminy, reakcję halogenku 2-acyloamino-3,5-dwubromobenzylu z N-metylo-cykloheksyloaminą i następne odacylowanie oraz redukcję odpowiedniego 2-nitrozwiązku z utworzeniemżądanego 2-amino-związku.

Dla żadnego z tych procesów nie podano wydajności, sposób trzeci jest jednakże nieprzydatny dla praktycznych celów już z powodu skrajnie uciążliwej dostępności odpowiedniego nitrozwiązku. Dane dotyczące wydajności w pierwszych dwóch wymienionych procesach znajdują się jednakże w Liebigs Annalen der Chemie, 662, 171—177, 1963. Podano tam dla pierwszego procesu bromowania wydajność wynoszącą zaledwie 38,5% wydajności teoretycznej, dla sposobu analogicznego do procesu drugiego zaledwie 28% wydajności teoretycznej, a dla wytwarzania odpowiedniego związku pirolidynowego w procesie drugim włącznie z odacylowaniem przy zastosowaniu jako substancji wyjściowej bromku benzyloaminy wydajność wynosi zaledwie 17,5% wydajności teoretycznej. Wydajność samego odacylowania wynosi tylko 32,8% wydajności teoretycznej.

Sposób według fińskiego opisu patentowego nr 41962, który odpowiada opisowi patentowemu RFN nr 1194418, nie jest również bardziej korzystny niż wymienione znane sposoby, ponieważ polega on na redukcji odpowiedniego 2-amino-3,5-dwubromo-N-cykloheksylo-N-metylo-benzamidu za pomocą wodoru litowo-glinowego. Wydajności nie są tutaj również podane, nie są one jednak na pewno lepsze, niż podane w *Annalen der Chemie*. Ponadto zawsze występuje tutaj również niebezpieczeństwo odchlorowcowania.

Obecnie znaleziono sposób, który całkowicie różni się od metod opisanych w wyżej wymienionych opisach patentowych. Jako materiał wyjściowy stosuje się kwas 2,4-dwubromo-6-[(N-metylo-N-cykloheksylo)-aminometylo]-benzoesowy o wzorze 2, który jest nowym środkiem. Według wynalazku substancję tę poddaje się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład w chloroformie, reakcji z azydkiem sodowym NaN_3 w obecności kwasu mineralnego, przy czym grupa karboksylowa zostaje przeprowadzona w grupę aminową.

Reakcja ta nie była dotychczas stosowana do wytwarzania substancji tego rodzaju. Przebiega ona nieoczekiwanie korzystnie z wydajnością 40–60% i należy uznać za nadzwyczaj zaskakujący fakt, że opisaną reakcję można przeprowadzić z graniczną przeszkodą przestrzenną grupy karboksylowej nawet z dobrą wydajnością.

Sposób według niniejszego wynalazku różni się zasadniczo od znanych sposobów tym, że ostatni produkt pośredni nie zawiera ani grupy aminowej ani nitrowej, lecz że grupę aminową otrzymuje się przez wymianę odpowiedniej grupy karboksylowej za pomocą tak zwanej reakcji Schmidt'a. Reakcja ta nie została jeszcze nigdy przeprowadzona z kwasem benzoesowym, który jednocześnie zawiera grupę aminową i 2 atomy chlorowca, zatem proces według wynalazku nie był łatwy do przewidzenia.

Jako kwasy, które powodują przekształcenie azydku sodowego w wolny kwas azotowodorowy, stosuje się korzystnie stężony kwas siarkowy albo kwas polifosforowy. Ponieważ wolny kwas azotowodorowy jest nietrwały, silnie trujący i lotny, stosuje się azydek sodowy, który jest dodawany stopniowo do rozpuszczalnika, zawierającego silny kwas, w celu utworzenia kwasu azotowodorowego *in statu nascendi*. Jako rozpuszczalnik można stosować obojętny rozpuszczalnik organiczny, na przykład chloroform. Stosuje się temperaturę około 35–100°C, w tej temperaturze reakcja przebiega szybko. Utworzoną zasadę przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami w znany sposób.

Związek wyjściowy o wzorze 2 wytwarza się z kwasu 2,4-dwubromo-6-metylo-benzoesowego o temperaturze topnienia 162–164°C, w którym bromuje się grupę metylową, i produkt reakcji bez wydzielania czystego produktu poddaje się reakcji z metylocykloheksyloaminą z utworzeniem kwasu 2,4-dwubromo-6-[(N-metylo-N-cykloheksylo)-amino metylo]-benzoesowego, który jest nową substancją i ma temperaturę topnienia 277–280°C.

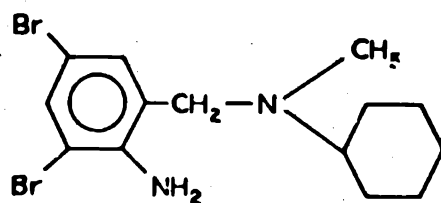
Przykład. 20,25 g kwasu 2,4-dwubromo-6-[(N-metylo-N-cykloheksylo)-aminometylo]-benzoesowego, 100 ml stężonego kwasu siarkowego i 200 ml chloroformu miesza się w temperaturze 35°C i dodaje się 10 g azydku sodowego w tej temperaturze w ciągu godziny. Następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, oziębia i wylewa na lód. Produkt reakcji ekstrahuje się heptanem i heptan odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w kwasie siarkowym i dodaje się kwas chlorowodorowy w celu wytrącenia chlorowodoru N-cykloheksylo-N-metylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzylo)-aminy. Wydajność wynosi 11,3 g, to znaczy 55% wydajności teoretycznej, temperatura topnienia 240–242°C.

Zastrzeżenia patentowe

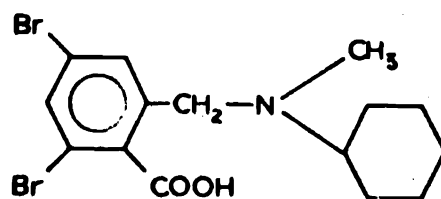
1. Sposób wytwarzania terapeutycznie czynnej N-cykloheksylo-N-metylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzylo)-aminy o wzorze 1, oraz jej soli addycyjnych z kwasami, w szczególności chlorowodoru, z n a m i e n n y t y m, że kwas 2,4-dwubromo-6-[(N-metylo-N-cykloheksylo)-aminometylo]-benzoesowy o wzorze 2 poddaje się reakcji z azydkiem sodowym NaN_3 w obojętnym rozpuszczalniku organicznym i w obecności kwasu mineralnego w temperaturze 35–100°C, i otrzymany związek przeprowadza się w razie potrzeby w sól addycyjną z kwasem za pomocą kwasu nieorganicznego albo organicznego.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako kwas mineralny stosuje się stężony kwas solny albo kwas polifosforowy.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako obojętny rozpuszczalnik organiczny stosuje się chloroform.



WZOR 1



WZOR 2