

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91889

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.10.73 (P. 176680)

Pierwszeństwo: 26.07.73 dla zastrz. nr 1—4
17.09.73 dla zastrz. nr 5—8
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.74

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP

C07c 91/30

C07c 91/14

Int. Cl.²

C07C 91/30

C07C 91/14

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Pat. og. Dziennik Pat. i Inwest.

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH,
Biberach n/Riss (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, 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, grupę cykloheksylową lub hydroksycykloheksylową, R_4 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub również atom wodoru, w przypadku gdy 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.

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności zwiększone działanie na wytwarzanie czynnika powierzchniowoczynnego lub czynnika przeciwniedomowego pęcherzyków płucnych, działanie sekretolityczne i uśmierzające kaszel.

Nowe związki wytwarza się według wynalazku przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i Hal mają wyżej podane znaczenie i R_3 oznacza grupę alkilową, aryłową lub aralkilową, z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i następnie hydrolizę otrzymanego produktu reakcji.

Reakcję prowadzi się skutecznie w rozpuszczalniku, takim jak tetralina lub w nadmiarze stosowanej aminy o wzorze ogólnym 3, w temperaturze 100–200°C, korzystnie jednak w temperaturze 120–180°C. Można jednak reakcję prowadzić również bez rozpuszczalnika.

Hydrolizę prowadzi się zwłaszcza w obecności kwasu, takiego jak kwas solny lub siarkowy, w polarnym rozpuszczalniku, jak woda, etanol/woda lub dioksan/woda w temperaturze do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Do wspomnianych przy definicji R_3 grup należy w szczególności grupa metylowa, fenyłowa lub benzyłowa.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki są częściowo znane lub można je otrzymywać znanymi z literatury metodami. Związek o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się, np. przez chlorowcowanie odpowiednich związków.

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

Jak już wyżej wspomniano, nowe związki wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, oprócz zwiększonego działania na wytwarzanie czynnika powierzchniowoczynnego lub przeciwniedodmowego, w szczególności działanie sekretolityczne i uśmierzające kaszel.

Tytułem przykładu poddano badaniom na aktywność biologiczną następujące związki:

A = chlorowodorek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyloaminy,

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

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

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

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

1. Działanie uśmierzające kaszel

Badaniom poddano grupy szczurów białych, składające się z 10 sztuk. Każdemu szczurowi podano doustnie 50 mg/kg badanej substancji. Przez wymuszone wdychanie rozpylanego 7,5% wodnego roztworu kwasu cytrynowego, wywołano u szczurów kaszel. Następnie mierzono przeciętne procentowe zmiany ilości ataków kaszlu w 30 minut po podaniu badanej substancji w stosunku do kontrolowanej grupy zwierząt, również składającej się z 10 szczurów /Engelhon i Puschmann, Arzneimittelforschung 13, 474–480 (1963)/.

Substancja	Przeciętne procentowe zmiany ilości ataków kaszlu po 30 minutach od zastosowania 50 mg/kg substancji doustnie
A	–38

2. Działanie wysztuśne:

Badania na działanie wysztuśne prowadzono po zastosowaniu doustnym po 8 mg/kg badanej substancji 8–10 królikom uśpionym lub 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)/. Działanie krążeniowe badanej substancji oznaczano u kotów pod narkozą chloralozowo-uretanową, po dożylnym stosowaniu substancji (3 zwierzęta pro dosis).

Badania prowadzone na królikach:

Substancja	Wzrost wydzielania	Działanie krążeniowe
A	+81%	4 mg/kg: bez zmiany 8 mg/kg: krótkotrwałe małe obniżenie ciśnienia krwi

Badanie na świnkach morskich:

Substancja	Zwiększenie wydzielania
B	+66%
C	+70%
D	+88%
E	+80%

3. Ostra toksyczność:

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

Substancja	Ostra toksyczność
A	>1 000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
B	> 500 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)
E	>5 000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)

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

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N/trans-4-hydroksycykloheksylo/-benzyloamina

0,9 g 6,8-dwubromo-2-metylo-1,3-benzodioksanu i 1,0 g trans-4-aminocykloheksanolu ogrzewa się przez 17 godzin do temperatury 140°C. Następnie produkt reakcji ogrzewa się do wrzenia z 100 ml rozcieńczonego kwasu solnego. Na roztwór działa się węglem aktywnym i zatęża w próżni do około 5 ml, krystalizuje przy tym chlorowodorek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N/trans-4- hydroksycykloheksylo/-benzyloaminy, który odsącza się, przemywa wodą i acetonem i suszy w temperaturze 80°C w próżni. Temperatura topnienia: 212–218°C.

Przykład II. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksybenzyloamina

Wytwarza się z 6,8-dwubromo-2-metylo-1,3-benzodioksanu i N-etylocykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodoru: 193–194°C.

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

1,8 g 6,8-dwubromo-2-metylo-1,3-benzodioksanu i 1,8 g dwuhydroksy-III-rzęd.butyloaminy ogrzewa się do temperatury 140°C przez 20 godzin. Następnie produkt reakcji ogrzewa się do wrzenia z 100 ml 2n kwasu solnego i zadaje węglem aktywnym, sączy oraz zatęża. Pozostałość w celu oczyszczenia krystalizuje się dwukrotnie z układu absolutnego etanol/eter i otrzymuje chlorowodorek 3,5-dwubromo-N/dwuhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksybenzyloaminy, o temperaturze topnienia 187–189°C.

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

Wytwarza się z 6-bromo-2-propylo-1,3-benzodioksanu i trans-4-hydroksycykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodoru: 194–196°C (rozkład).

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

Wytwarza się z 3,5-dwubromo-2-fenyl-1,3-benzodioksanu i III-rzęd.pentyloaminy, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia: 202–206°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym grupa hydroksylowa znajduje się w pozycji 2, Hal oznacza atom chloru lub bromu, R₁ oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R₂ oznacza grupę cykloheksylową lub hydroksycykloheksylową, R₄ oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub również atom wodoru w przypadku, gdy R₂ oznacza grupę hydroksycykloheksylową lub z wyjątkiem grupy 2-hydroksypropylowej oznacza 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 R₁ i Hal mają wyżej podane znaczenie i R₉ oznacza grupę alkilową, aryłową lub aralkilową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₄ mają wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt reakcji następnie hydrolizuje się, a 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 reakcję prowadzi się w temperaturze 100–200°C, zwłaszcza w 120–180°C.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że hydrolizę prowadzi się w obecności kwasu w polarnym rozpuszczalniku.

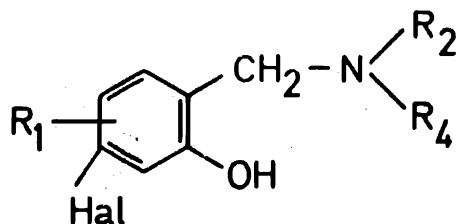
5. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym grupa hydroksylowa znajduje się w pozycji 2, Hal oznacza atom chloru lub bromu, R₁ oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R₂ oznacza

z wyjątkiem grupy 2-hydroksypropylowej ewentualnie podstawioną 1–3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 3–5 atomach węgla, R_4 oznacza atom wodoru 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 i Hal mają wyżej podane znaczenie i R_9 oznacza grupę alkilową, aryłową lub aralkilową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt reakcji następnie hydrolizuje się, a otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

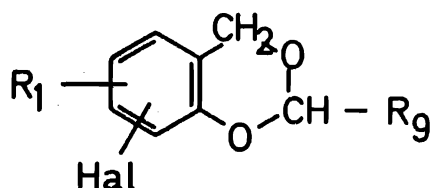
6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

7. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze 100–200°C, zwłaszcza w 120–180°C.

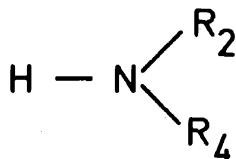
8. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że hydrolizę prowadzi się w obecności kwasu, w polarnym rozpuszczalniku.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3