



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 06.04.72 (P. 192254)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 03.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1978

MKP C07c 93/06
C07c 93/12
C07c 91/12

Int. Cl.² C07C 93/06
C07C 93/12
C07C 91/12

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Instytut Przemysłu Farmaceutycznego

Twórcy wynalazku: Ryszard Polanowski, Marta Serwin-Krajewska

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych alkilenodwuaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych alkilenodwuaminy o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę aryłową lub cykloalkilową, przy czym grupy te mogą zawierać jeden lub więcej jednakowych lub różnych podstawników, takich jak atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, rodnik aryłowy, aryloksylowy, aralkilowy lub aralkoksylowy zawierający nie więcej niż 10 atomów węgla, rodnik mono- i dwualkiloaminowy oraz aryloaminowy zawierający nie więcej niż 6 atomów węgla, Z oznacza atom tlenu lub siarki, n oznacza liczbę całkowitą 2—6, a R₁ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, oraz ich soli addycyjnych z dopuszczalnymi farmakologicznie kwasami nieorganicznymi i organicznymi. Pochodne te są to związki częściowo nowe nie opisane dotąd w literaturze. Wykazują one cenne działanie farmakologiczne i mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu niektórych zaburzeń układu krążenia.

Znany z polskiego opisu patentowego nr 53677 sposób wytwarzania pochodnych etylenodwuaminy w postaci zasad polega na reakcji odpowiedniego epoksyalkanu z jednopodstawioną lub niepodstawioną przy azocie etylenodwuaminą. Sposób ten pozwala na otrzymanie pochodnych etylenodwuaminy z wydajnością nie większą niż około 50%, przy czym powstają produkty silnie zanieczyszczone. Podobny sposób otrzymywania tych zwią-

2

ków opisany jest w opisie patentowym NRD nr 70890.

Stwierdzono, że pochodne alkilenodwuaminy o wysokiej czystości można otrzymać z wydajnością powyżej 70% stosując jako produkty wyjściowe zamiast bardzo reaktywnego epoksyalkanu, którego użycie powoduje nie skontrolowane powstawanie znacznej ilości produktów ubocznych, inne łatwo dostępne związki, które w warunkach reakcji okazały się znacznie trwalsze.

Sposobem według wynalazku 2-hydroksy-aminopropan o wzorze ogólnym 2, w którym R, R₁ i Z mają podane wyżej znaczenie, poddaje się reakcji z chlorowcoalkanem o wzorze ogólnym 3, w którym n ma podane wyżej znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, po czym związek o wzorze ogólnym 1, w którym R, Z i n mają podane wyżej znaczenie, a R₁ oznacza atom wodoru ewentualnie alkiluje się w znany sposób.

Reakcję 2-hydroksy-aminopropanu o wzorze ogólnym 2, w którym R, R₁ i Z mają podane wyżej znaczenie z chlorowcoalkanem o wzorze ogólnym 3, w którym n ma podane wyżej znaczenie, a X oznacza atom chlorowca prowadzi się w środowisku obojętnego dla reakcji rozpuszczalnika organicznego, takiego jak etanol, lub bez rozpuszczalnika, w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej i korzystnie w obecności akceptora chlorowcowodoru lub w nadmiarze stosowanej w reakcji aminy o wzorze 2.

Jako akceptor chlorowcowodoru stosuje się mocną zasadę organiczną, taką jak trójetyloamina lub związek nieorganiczny o charakterze zasadowym, taki jak wodorotlenek metalu alkalicznego lub sól tego metalu ze słabym kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Reakcję alkilowania prowadzi się w temperaturze podwyższonej za pomocą znanych środków alkilujących, takich jak aldehyd mrówkowy w obecności kwasu mrówkowego lub halogenki alkilowej.

Podane niżej przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. 5,02 g 1-amino-2-hydroksy-3-fenoksypropanu w 30 ml alkoholu n-butyłowego ogrzewano do temperatury 100 °C i w tej temperaturze wkroplono 2,25 g 1,2-dwubromoetanu w 10 ml alkoholu n-butyłowego. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze 100–110 °C przez 3 godziny a następnie oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadano 20 ml 15% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, a następnie ekstrahowano 40 ml chloroformu.

Ekstrakt przemyto 2×20 ml wody i suszono bezwodnym węglanem sodowym a po oddestylowaniu chloroformu pozostałą surową zasadę zadano 1 n roztworem wodnym kwasu solnego, ogrzano do rozpuszczenia osadu i po oziębieniu odsączono produkt. Otrzymano dwuchlorowodorek N,N'-dwu-(2-hydroksy-3-fenoksypropylo)-etylenodwuaminy o temperaturze topnienia 225 °C z wydajnością 72%.

W podany wyżej sposób otrzymano następujące związki:

N,N'-dwu[3-(fenylotio)-2-hydroksypropylo]-etylenodwuaminę o temperaturze topnienia 173–175 °C; dwuchlorowodorek N,N'-dwu[3-(o-etoksyfenoksy)-2-hydroksypropylo]-etylenodwuaminy o temperaturze topnienia 204–206 °C;

dwuchlorowodorek N,N'-dwu[3-(p-metylofenoksy)-2-hydroksypropylo]-etylenodwuaminy o temperaturze topnienia 245–250 °C.

Przykład II. 5,42 g 1-metyloamino-2-hydroksy-3-fenoksypropanu i 1,2 g dwuchloroetanu w 10 ml alkoholu n-benzylowego ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 6 godzin, a następnie oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Powstały olej rozpuszczono w 40 ml wody i po wysuszeniu bezwodnym węglanem sodowym oddestylowano do sucha. Pozostałość rozpuszczono w alkoholu etylowym i wydzielono produkt w postaci dwuchlorowodoru przez zadanie eterem etylowym wysyconym gazowym chlorowodorem. Otrzymano dwuchlorowodorek N,N'-dwu-[2-hydroksy-3-fenoksypropylo]-N,N'-dwumetyloetylenodwumiany o temperaturze topnienia 190–192 °C z wydajnością 70,5%.

Przykład III. 5,02 g 1-amino-2-hydroksy-3-fenoksypropanu, 1,7 g 1-chloro-3-bromopropanu i 2,0 g kwaśnego węglanu sodowego w 20 ml toluenu ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 6 godzin. Z gorącej mieszaniny reakcyjnej odsączono mieszaninę soli nieorganicznych, którą przemyto 10 ml gorącego toluenu. Z przesączu oddestylowano

całkowicie rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i dalej postępowano jak w przykładzie II.

Po oddestylowaniu chloroformu pozostałą surową zasadę rozpuszczono w alkoholu etylowym i produkt wydzielono w postaci chlorowodoru przez zadanie eterem etylowym wysyconym gazowym chlorowodorem. Otrzymano dwuchlorowodorek N,N'-dwu-(-2-hydroksy-3-fenoksypropylo)-propylenodwuaminy o temperaturze topnienia 250–252 °C. W analogiczny sposób otrzymano dwuchlorowodorek N,N'-dwu[3-(p-metoksy)-2-hydroksypropylo]-propylenodwumiany o temperaturze topnienia 260–262 °C.

Przykład IV. 5,85 g 1-metyloamino-2-hydroksy-3-(p-metoksyfenoksy)-propanu i 2,25 g 1,2-dwubromoetanu w 10 ml toluenu ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 3 godziny. W czasie ogrzewania wydzielila się z roztworu oleista warstwa produktu. Po oziębieniu mieszaniny zdekantowano rozpuszczalnik, pozostałość zadano 20 ml 15% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i ekstrahowano 40 ml chloroformu.

Warstwę chloroformową przemyto 2×15 ml wody, osuszono bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowano rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczono przez krystalizację z alkoholu etylowego i otrzymano N,N'-dwu-[2-(hydroksy-3-p-metoksyfenoksy)-propylo]-N,N'-dwumetyloetylenodwuaminę o temperaturze topnienia 105,5–107 °C.

Przykład V. 3,6 g surowej N,N'-dwu-(2-hydroksy-3-fenoksypropylo)-etylenodwuaminy, otrzymanej według przykładu I, 62 g stężonego kwasu mrówkowego i 2,5 g 35% roztworu formaliny ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 10 godzin. Z mieszaniny oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość ogrzewano z 5 ml 25% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze wrzenia przez 1 godzinę, produkt ekstrahowano chloroformem a następnie po osuszeniu ekstraktu bezwodnym siarczanem magnezowym oddestylowano rozpuszczalnik do sucha.

Produkt wydzielono w postaci dwuchlorowodoru. Otrzymano dwuchlorowodorek N,N'-dwu-(2-hydroksy-3-fenoksypropylo)-N,N'-dwumetyloetylenodwuaminy o temperaturze topnienia 190–192 °C, identyczny z produktem otrzymanym według przykładu II.

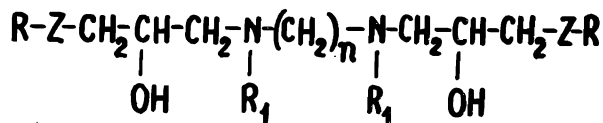
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych alkileno-dwuaminy o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę aryłową lub cykloalkilową, przy czym grupy te mogą zawierać jeden lub więcej jednakowych lub różnych podstawników, takich jak atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, rodnik aryłowy, aryloksylowy, aralkilowy lub aralkoksylowy zawierający nie więcej niż 10 atomów węgla, rodnik mono- i dwualkiloaminowy oraz acyloaminowy zawierający nie więcej niż 6 atomów węgla, Z oznacza atom tlenu lub siarki, n oznacza liczbę całkowitą 2–6, a R₁ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, oraz ich soli addycyjnych z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami nieorganicznymi i organicznymi, **znamien-**

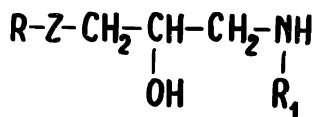
ny tym, że 2-hidroksy-aminopropan o wzorze ogólnym 2, w którym R, Z i R₁ mają podane wyżej znaczenie poddaje się reakcji z chlorowcoalkanem o wzorze ogólnym 3, w którym n ma podane wyżej znaczenie, a X oznacza atom chłorowca, po czym uzyskany produkt wyodrębnia się i ewentualnie przeprowadza w znany sposób w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób wytwarzania pochodnych alkilenodwuminy o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę aryłową lub cykloalkilową, przy czym grupy te mogą zawierać jeden lub więcej jednakowych lub różnych podstawników, takich jak atom chłorowca, niższy rodnik alkilowy, lub alkoksylowy, rodnik aryłowy, aryloksylowy, aralkilowy lub aralkoksylowy zawierający nie więcej niż 10 atomów

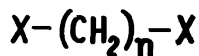
węgla, rodnik mono- i dwualkiloaminowy oraz acyloaminowy zawierający nie więcej niż 6 atomów węgla, Z oznacza atom tlenu lub siarki, n oznacza liczbę całkowitą 2—6, a R₁ oznacza niższy rodnik alkilowy, oraz ich soli addycyjnych z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami nieorganicznymi i organicznymi, **znamienny tym**, że 2-hidroksyaminopropan o wzorze ogólnym 2, w którym R i Z mają wyżej podane znaczenie, a R₁ oznacza atom wodoru poddaje się reakcji z chlorowcoalkanem o wzorze 3, w którym n ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chłorowca, a następnie alkiluje się w znany sposób, po czym uzyskany produkt wyodrębnia się i ewentualnie przeprowadza w znany sposób w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.



wzór 1



wzór 2



wzór 3