

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

83 827

Opis patentowy przedrukowano
ze względu na zauważone błędy

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP
C07c 103/82

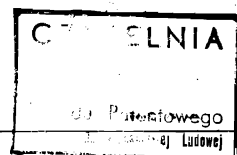
Zgłoszono: 22.06.73 (P. 163 521)

Pierwszeństwo: 04.04.73 Republika
Federalna
Niemiec

Int. Cl.
C07C 103/82

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.74

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merz and Co., Frankfurt (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania pochodnych 1-aminoadamantanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 1-aminoadamantanu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, a R_3 oznacza rodnik metylowy, lub łącznie z grupą $-N-R_2$ stanowi rodnik morfolinowy, oraz soli tych związków.

Pochodne 1-aminoadamantanu o ogólnym wzorze 1 są związkami znanymi, a sposób ich wytwarzania jest omówiony w opisie patentowym RFN nr 1941 218. W sposobie tym 1-aminoadamantan lub 1-metyloaminoadamantan podstawia się halogenkiem chlorowcoacetyleny, a na produkt tej reakcji $-N-(1\text{-adamantylo})$ chlorowcoacetamid działa aminocetanolom metalu alkalicznego w obojętnym rozpuszczalniku. Reakcja prowadzona na małą skalę przebiega z dobrą wydajnością, lecz przy większej skali obok podstawienia $N-(1\text{-adamantylo})$ chloroacetamidu aminoetanolanem sodu zachodzi również czwartorzędowanie azotu, w związku z czym produkt reakcji nie jest jednorodny.

Sposobem według wynalazku można wytwarzać pochodne 1-aminoadamantanu o wzorze 1 na dużą skalę z dobrą wydajnością oraz wychodząc z odpowiednich $N-(1\text{-adamantylo})$ chlorowcoacetamidów i łatwo dostępnych materiałów. Oba te cele można osiągnąć oddzielnie lub łącznie.

W sposobie według wynalazku $N-(1\text{-adamantylo})$ chlorowcoacetamid lub $N\text{-metylo-}N-(1\text{-adamantylo})$ chlorowcoacetamid podstawia się monoglikolanem

2

metalalkalicznego, otrzymując β -hydroksyeter, grupą wodorotlenową tego związku wymienia się, działając środkiem chlorowcującym, na atom chlorowca, a na otrzymany $N-(1\text{-adamantylo})$ -2-(2-chlorowcoetoksy)acetamid działa odpowiednią aminą.

W jednym z korzystnych wariantów realizacji sposobu według wynalazku jako środek chlorowcujący stosuje się chlorek tionylu.

W niektórych przypadkach korzystnie jest podstawić $N-(1\text{-adamantylo})$ -2-(2-chlorowcoetoksy)acetamid aminą pod zwiększonym ciśnieniem, co skraca czas przebiegu reakcji. W celu wprowadzenia azotu aminowego można również atom chlorowca $N-(1\text{-adamantylo})$ -2-(2-chlorowcoetoksy)acetamidu wymienić na taką grupę jak np. ftalimidową, a otrzymany $N-(1\text{-adamantylo})$ -2-(2-ftalimidoetoksy)acetamid poddać hydrazynolizie, otrzymując z dobrą wydajnością odpowiednią aminę.

$N-(1\text{-adamantylo})$ chlorowcoacetamid lub $N\text{-metylo-}N-(1\text{-adamantylo})$ chlorowcoacetamid można łatwo otrzymać podstawiając odpowiedni 1-aminoadamantan halogenkiem chlorowcoacetylu, korzystnie chlorkiem tionylu. Podstawienia tego można bez trudności dokonać na skalę kilogramową, przy czym celem jest wyodrębniać otrzymywany jako produkt uboczny chlorowcowodorek 1-aminoadamantanu, przeprowadzać go w wolną zasadę i zwracać do reakcji. $N-(1\text{-adamantylo})$ chlorowcoacetamid o temperaturze topnienia 122°C otrzymuje się z wydajnością ponad 90%. Postępując w podobny spo-

sób, można otrzymać N-metylo-N-(1-adamantylo) chloroacetamid o temperaturze topnienia 83°C z wydajnością powyżej 87%.

Monoglikolan metalu alkalicznego otrzymuje się wprowadzając metal alkaliczny do nadmiaru glikolu. Korzystnie jest stosować w tym celu metaliczny sód. Nie jest przy tym konieczne wyodrębnianie glikolanu. Podstawianie adamantylochlorowcoacetamidu glikolowym roztworem glikolanu zachodzi bez reakcji ubocznych.

Do wymiany grupy wodorotlenowej na atom chlorowca stosuje się zwykle środki chlorowcujące, korzystnie łagodne, by nie naruszyć wiązania eterowego. Odpowiednimi środkami chlorowcującymi są między innymi trójklorek fosforu, chlorek tionylu i tlenochlorek fosforu. Szczególnie korzystnym środkiem chlorowującym jest chlorek tionylu, przy użyciu którego w łagodnych warunkach uzyskuje się prawie całkowitą wymianę grupy wodorotlenowej na atom chloru, a powstające gazowe produkty HCl i SO₂ można łatwo usunąć z mieszaniny reakcyjnej.

Chlorowcowodorki omawianych pochodnych 1-aminoadamantanu otrzymuje się rozpuszczając zasadę w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak np. toluen, i przepuszczając przez roztwór suchy gazowy chlorowcowodór, np. HCl.

Pochodne 1-aminoadamantanu o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ i R₂ mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, a R₃ oznacza rodnik metylowy, lub łącznie z grupą -N-R₂ stanowi rodnik morfolinowy, oraz sole tych związków, wykazują znakomite właściwości wirusostatyczne. Szczególnie wysoką czynność wykazują chlorowodorki N-(1-adamantylo)-2-(2-metyloaminoetoksy)acetamidu (D 62), N-(1-adamantylo)-2-(2-dwumetyloaminoetoksy)acetamidu (D 41), N-(1-adamantylo)-2-(morfolinoetoksy)acetamidu (D 64), N-metylo-N-(1-adamantylo)-2-(2-metyloaminoetoksy)acetamidu (D 63) i N-metylo-N-(1-adamantylo)-2-(2-dwumetyloaminoetoksy)acetamidu (D 65). Przy porównywaniu czynności wyżej wymienionych związków jako porównawczy stosowano znany środek przeciwwirusowy — chlorowodurek 1 — aminoadamantanu.

Czynność wirusostatyczną badano w stosunku do wirusów krowianki, grypy, grupy rzekomej i opryszczki, rozmnażających w hodowlach tkankach. Określoną ilość rozpuszczonej substancji nakraplano na krążki z bibuły i po 48 godzinnej inkubacji odczytywano średnicę strefy zahamowania wzrostu wirusa. Wirusy grypy i krowianki rozmnażano na hodowli fibroblastów kurczęcia, wirusy grypy rzekomej na hodowli szczepu komórek nerki małpy, a wirusy opryszczki na komórkach owodni ludzkiej. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Jak wynika z danych przedstawionych w powyższej tabeli, związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują szerszy zakres czynności wirusostatycznej i w większości przypadków wyższą czynność niż znany środek przeciwwirusowy-1-aminoadamantan.

Wynalazek jest zilustrowany poniższymi przykładami, które nie ograniczają jego zakresu.

T a b l i c a

	Badany związek	Ilość mikrogramów	Średnica strefy zahamowania wzrostu wirusa mm
5	Wirus grypy rzekomej		
	D 65	200	45
	D 62	200	30
10	D 63	200	30
	D 64	200	27
	1-aminoadamantan-HCL	200	25
	Wirus krowianki		
	D 41	200	45
15	D 65	200	25
	D 62	200	25
	D 63	200	35
	1-aminoadamantan-HCL	200	0
	Wirus grypy		
20	D 41	200	40
	D 65	200	40
	D 62	200	33
	D 63	200	35
	1-aminoadamantan-HCL		
	Wirus opryszczki		
25	D 41	200	30
	D 65	100	17
	1-aminoadamantan-HCL	200	0

Przykład I. Chlorowodorek N-(1-adamantylo)-2-(2-dwumetyloaminoetoksy)acetamidu

a) N-(1-adamantylo)-2-(hydroksyetoksy) acetamid (1)

W 3 litrach glikolu etylenowego rozpuszcza się 230 g metalicznego sodu, a roztwór rozcieńcza dalszymi 15 litrami glikolu etylenowego. Do roztworu dodaje się 2280 g N-(1-adamantylo)chloroacetamidu i całość miesza w ciągu 3 godzin w temperaturze 150°C. Pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 120—140°C, oddestylowuje się 16—17 litrów glikolu etylenowego, pozostałość ochładza, dodaje 5 litrami czterochloru węgla i 15 litrami wody i intensywnie miesza.

Po rozdzieleniu faz, z fazy organicznej pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizuje, powoli wlewając do eteru naftowego (temperatura wrzenia 50—75°C). Kryształy odwirowuje się i suszy w suszarce próżniowej w temperaturze 50°C. Wydajność chlorowodorku NO(1-adamantylo)-2-(2-hydroksyetoksy)acetamidu(1) 85—90%, temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z cykloheksanu 71°C, ciężar cząsteczkowy 253,328.

b) N-(1-adamantylo)-2-(chloroetoksy)acetamid(2)
2533 g (1) rozpuszcza się w mieszaninie 900 g pirydyny i 10 litrów 1,2-dwuchloroetanu. Do roztworu wkrapla się, chłodząc, roztwór 800 ml chlorku tionylu w 2 litrach 1,2-dwuchloroetanu, z taką szybkością, by temperatura nie wzrosła powyżej 20°C, a następnie ogrzewa całość w ciągu 18 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę przemyla się trzykrotnie porcjami po 10 litrów wody, rozdziela warstwy, warstwę organiczną przesącza i oddestylowuje z niej rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 10 litrach ciepłego eteru naftowego o temperaturze wrzenia 50—75°C i miesza, powoli ochładza roztwór. Breję krystaliczną odwirowuje się, kryształy przemyla eterem naf-

towym i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C. Wydajność N-(1-adamantyl-2-(2-chloroetoksy)acetamidu (2) 85—90%, temperatura topnienia produktu przekrystalizowanego z eteru naftowego (50—70) 66°C. Ciężar cząsteczkowy 271,785.

Chlorowcowanie N-(1-adamantyl-2-(2-hydroksy-etoksy)acetamidu (1) można również przeprowadzić innymi środkami chlorowcującymi.

b') N-(1-adamantyl-2-(2-chloroetoksy)acetamid (2)

Utrzymywaną w temperaturze 0°C mieszaninę 2533 g (1) i 225 g pirydyny powoli zadaje się 550 g tróchlorku fosforu. Po zakończeniu zadawania całość miesza się w ciągu 24 godzin, utrzymując w temperaturze 40—60°C, następnie rozpuszcza w CCl₄, przemywa wodą i rozcieńczonym roztworem Na₂CO₃ i przerabia w wyżej opisany sposób.

b'') N-(1-adamantyl-2-(2-bromoetoksy)acetamid

Do zabezpieczonego przed dostępem wilgoci i ochłodzonego do -10°C roztworu 2533 g (1) w 10 litrach czterochloru węgla i 900 g pirydyny wkrapla się 349 ml świeżo przedestylowanego PBr₃, z taką szybkością, by temperatura nie wzrosła powyżej 0°C.

Po zakończeniu wkraplania mieszaninę doprowadza się, mieszając, do temperatury pokojowej i pozostawia w tej temperaturze w ciągu 48 godzin, po czym trzykrotnie przemywa porcjami po 10 litrów wody i przerabia w wyżej opisany sposób. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 73°C, ciężar cząsteczkowy 316,244.

c) Chlorowodorek N-(1-adamantyl-2-(2-dwumetyloaminoetoksy)acetamidu

W 10 litrach etanolu rozpuszcza się 1500 g dwumetyloaminy. Do roztworu dodaje się 50 g jodku sodu i 2717 g (2). Całość miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze 60—70°C, co powoduje wzrost ciśnienia do około 1,4 atmosfer. Pod zmniejszonym ciśnieniem całkowicie oddestylowuje się etanol, a pozostałość rozpuszcza w 10 litrach rozcieńczonego kwasu solnego. Roztwór miesza się z 100 g węgla aktywnego, trzykrotnie przemywa porcjami po 1,5 litra eteru naftowego i za pomocą stałego wodorotlenku sodu doprowadza pH do wartości 9. Wytrąconą zasadę rozpuszcza się w 30 litrach eteru naftowego roztwór suszy nad stałym wodorotlenkiem potasu i gazowym chlorowodorem wytrąca z niego odpowiedni chlorowodorek, który odsąca się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 100°C. Wydajność chlorowodoru N-(1-adamantyl-2-(2-dwumetyloaminoetoksy)acetamidu 95%, temperatura topnienia produktu wykryształizowanego z tróchloroetyleny 156°C, ciężar cząsteczkowy 316,867.

Wydajność wszystkich trzech przejść, począwszy od N-(1-adamantyl)chloroacetamidu wynosi 68—73%, przy czym możliwe jest zwiększenie tej wydajności przez przerabianie ługów macierzystych. Badania przeprowadzone metodami chromatografii gazowej i cienkowarstwowej wykazują jednorodność produktu końcowego.

Przykład II. Chlorowodorek N-(1-adamantyl-2-(2-aminoetoksy)acetamidu można również o-

trzymać przez rozkład N-(1-adamantyl-2-(2-ftalimidoetoksy)acetamidu wodzianem hydrazyny.

Chlorowodorek N-(1-adamantyl-2-(2-aminoetoksy)acetamidu

a) N-(1-adamantyl-2-(2-ftalimidoetoksy)acetamid

(3)

1850 g ftalimidku potasu i 2710 g (2) ogrzewa się w ciągu 6 godzin w 20 litrach dwumetyloformamidu, do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną. Odsąca się wytrącony chlorek potasu, a produkt wykryształizowuje przez powolny dodatek wody. Wydajność N-(1-adamantyl-2-(2-ftalimidoetoksy)acetamidu (3) 75—80%, temperatura topnienia produktu przekrystalizowanego z etanolu 142°C. Ciężar cząsteczkowy 382,45.

b) chlorowodorek N-(1-adamantyl-2-(2-aminoetoksy)acetamidu

3820 g (3) i 750 g 80% wodzianu hydrazyny w 10 litrach etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Wytrącony produkt ogrzewa się w ciągu 2 godzin, w temperaturze 60—70°C, z nadmiarem 10% kwasu solnego.

Wytrącony hydrazid kwasu ftalowego odsąca się, a kwaśny przesącz doprowadza za pomocą NaOH do pH 9. Wytrąconą zasadę rozpuszcza się w 30 litrach eteru naftowego (100—120). Po wysuszeniu w zwykły sposób wytrąca się z roztworu chlorowodorek. Wydajność chlorowodoru N-(1-adamantyl-2-(2-aminoetoksy)acetamidu 85%, temperatura topnienia 242°C, ciężar cząsteczkowy 288,31.

Przykład III. Chlorowodorek N-(1-adamantyl-2-(2-morfolinoetoksy)acetamidu

2717 g (2), 4350 g morfoliny i 150 g jodku sodu ogrzewa się w 25 litrach toluenu, w ciągu 24 godzin, do wrzenia, pod ciśnieniem atmosferycznym, pod chłodnicą zwrotną. Pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się toluen i nadmiar morfoliny, a pozostałość rozpuszcza w 10 litrach rozcieńczonego kwasu solnego. Roztwór zadaje się stopniowo 100 g węgla aktywnego, trzykrotnie przemywa porcjami po 1,5 litra eteru naftowego, a fazę wodną doprowadza za pomocą wodorotlenku sodu do pH 9—10. Wytrąconą zasadę rozpuszcza się w eterze naftowym, roztwór suszy nad stałym wodorotlenkiem potasu, a następnie strumieniem osuszonego chlorowodoru wytrąca z niego odpowiedni chlorowodorek. Osad odsąca się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 80—90°C. Wydajność chlorowodoru N-(1-adamantyl-2-(2-morfolinoetoksy)acetamidu 93%, temperatura topnienia produktu wytrąconego z eteru naftowego 166°C, ciężar cząsteczkowy 358,907.

W powyższych przykładach opisano wytrącanie i wyodrębnianie produktów w postaci chlorowodorów. Możliwe jest przeprowadzanie zasad w inne sole, takie jak bromki, siarczany lub fosforany.

W powyższych przykładach materiałem wyjściowym podstawianym monoglikolanem sodu był N-(1-adamantyl)chloroacetamid. Podstawienia tego i dalszych etapów można dokonać wychodząc z N-metylo-N-(1-adamantyl)chloroacetamidu, otrzymując produkty pośrednie z podobnymi wydajno-

ściami. W miejsce N-(1-adamantylo)chloroacetamidu można stosować również inne N-(1-adamantylo)chlorowcoacetamidy.

Przykład IV. Chlorowodorek N-(1-adamantylo)-2-(2-dwumetyloaminoetoksy)acetamidu

W 750 ml dwumetyloaminoetanolu rozpuszcza się 23 g Na. Nadmiar alkoholu oddestylowuje się, a sól sodową dokładnie suszy pod zmniejszonym ciśnieniem i mieszając rozpuszcza w około 2000 ml ksylenu. Do roztworu dodaje się 228 g N-(1-adamantylo)chloroacetamidu i całość ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w okrągłodennej kolbie o pojemności 3000 ml. Po ochłodzeniu odsąca się chlorek sodu, ksylen oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, ciekłą pozostałość rozpuszcza w około 800 ml czterochlorku węgla i strumieniem osuszonego chlorowodoru wytrąca z roztworu odpowiedni chlorowodorek.

W celu oczyszczenia, chlorowodorek rozpuszcza się w 1 litrze acetonu, a następnie oddestylowuje aceton, a wraz z nim nadmiar kwasu solnego. Operację tę powtarza się aż do całkowitego usunięcia kwasu solnego. Stężony acetonowy roztwór chlorowodoru zadaje się dużym nadmiarem eteru naftowego i miesza w ciągu co najmniej godziny, otrzymując chlorowodorek N-(1-adamantylo)-2-(2-dwumetyloaminoetoksy) acetamidu w postaci kryształicznej. Produkt odsąca się i suszy w eksykatorze. Wydajność 90 g, co odpowiada 32% teoretycznej.

Z oznaczenia chlorków azotanem rtęciowym czystość produktu wynosi 93%. Badania za pomocą chromatografii gazowej i cienkowarstwowej wykazują, że produkt nie jest jednorodny. Głównym zanieczyszczeniem jest izomeryczna z głównym produktem czwartorzędowa sól, którą można otrzymać również na zimno z N-(1-adamantylo)chloroacetamidu i dwumetyloaminoetanolu.

Jak wynika z niniejszego przykładu, wydajność reakcji prowadzonej znanym sposobem na dużą skalę nie jest zadowalająca. Nieoczekiwanie, w sposób według wynalazku, wydajność łączenia wszystkich trzech etapów wynosi 68-73%, pomimo zwiększenia liczby operacji. Dalszą zaletą sposobu według wynalazku jest to, że N-(1-adamantylo)chlorowcoacetamidy podstawia się jedynie związkami łatwymi do otrzymania i oczyszczenia.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1-aminoadamantanu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, a R_3 oznacza rodnik metylowy, lub łącznie z grupą $-N-R_2$ stanowi rodnik morfolinowy, oraz soli tych związków, **znamienny tym**, że związek wyjściowy N-(1-adamantylo)-1-chlorowcoacetamid lub N-metylo-N-(1-adamantylo)-chlorowcoacetamid, podstawia się monoglikolanem metalu alkalicznego, następnie działając czynnikiem chlorowcującym, grupę wodorotlenową otrzymanego -hydroksyeteru wymienia na atom chlorowca, a na otrzymany N-(1-adamantylo)-2-(2-chlorowcoetoksy)acetamid działa odpowiednią aminą i ewentualnie przeprowadza w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że odpowiedni chlorowodorek otrzymuje się przez rozpuszczenie zasady w eterze naftowym i przepuszczenie przez roztwór suchego chlorowodoru.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek chlorowcujący stosuje się chlorek tionylu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję z aminą przeprowadza się pod zwiększonym ciśnieniem.

