



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Ogłoszono: 29.09.72 (P. 181927)

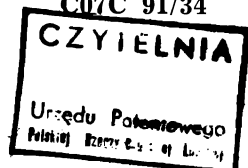
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1977

MKP C07c 91/22
C07c 91/34

Int. Cl.² C07C 91/22
C07C 91/34



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych polimetylenodwuamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych polimetylenodwuamin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, m oznacza zero lub liczbę całkowitą 1 — 8, a Ar oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acylową, a R_2 oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze ogólnym —OR, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo Ar oznacza grupę o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza niższą grupę hydroksyalkilową lub jedną z grup o ogólnym wzorze —NH—CO— R_4 , —NH—SO₂— R_5 , —CH₂—NH—CO— R_4 , —CH₂—NH—SO₂— R_5 lub —CH₂—NH—CO—NH— R_4 , w których to wzorach R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R_5 oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę dwualkiloaminową albo Ar oznacza grupę o ogólnym wzorze 4, w którym R_6 oznacza atom wodoru, grupę aminową lub hydroksylową, X oznacza atom chloru lub bromu, a Y oznacza atom chloru, bromu lub wodoru, albo też Ar oznacza grupę o ogólnym wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a A oznacza pięcioczłonowy lub sześcioczłonowy pierścień nasycony lub nienasycony. W zakres wynalazku wchodzi wytwarzanie tych związków w postaci racematów, mezomerów lub izomerów optycznych i to zarówno wolnych związków w postaci zasad, jak i ich soli addycyjnych z kwasami.

Związki wytwarzane sposobem według wynalaz-

2

ku mają właściwości lecznicze. Szczególnie cenne właściwości mają te związki o wzorze 1, w którym m oznacza liczbę całkowitą 2—6, R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a Ar oznacza grupę o wzorze 11 lub jedną z grup o wzorze 2—4, przy czym R i R_4 oznaczają atomy wodoru, a R_5 oznacza grupę metylową. Szczególnie korzystnymi są związki w których m oznacza 2 lub 4, R_1 stanowi grupę metylową, a Ar oznacza grupę 3,5-dwuhydroksyfenylową i grupę o wzorze 12, przy czym R_3 oznacza jedną z grup o wzorze —NH—SO₂—CH₃, —CH₂OH, —CH₂—CH₂OH, —CH₂—NH—SO₂—CH₃ lub —CH₂—NH—CO—NH₂.

Wiadomo, że znane związki o wzorze 13 działają broncholitycznie. Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują korzystniejszy stosunek między działaniem pożądanym i niepożądanym działaniem ubocznym. Dotyczy to zwłaszcza stosunku pomiędzy działaniem broncholitycznym i działaniem na serce. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku nadają się do stosowania jako środki rozluźniające skurcze macicy, łagodzące swędzenie i jako środki przeciwalergiczne.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez poddanie reakcji związku o wzorze 6, w którym Ar' ma takie znaczenie jak Ar w którym grupy hydroksylowe są wolne lub chronione za pomocą hydrolitycznie, hydrogenolitycznie lub na drodze alkoholizy odszczepialnych grup ochron-

nich, R' hydrogenolitycznie odszczepialną grupę, zwłaszcza ewentualnie podstawioną grupę benzylową i R₁ oraz m mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym Q oznacza wodór, grupę hydroksylową lub alkoksylową, przy czym w przypadku gdy Q oznacza wodór, reakcję prowadzi się wobec katalizatora uwodornienia, w przypadku gdy Q oznacza grupę hydroksylową reakcję prowadzi się wobec kwasowego katalizatora, a w przypadku gdy Q oznacza grupę alkoksylową wobec katalizatora zasadowego.

Związki wyjściowe o ogólnym wzorze 6 wytwarzają się np. z aminoketonów o wzorze ogólnym 8, w którym Ar', R₁, R' i m mają wyżej podane znaczenie, przeprowadzając je drogą redukcji w odpowiadające im alkohole, albo ze związków o ogólnym wzorze 9, w którym Ar' ma wyżej podane znaczenie, przez reakcję z dwuaminami o ogólnym wzorze 10, w którym R₁, R' i m mają wyżej podane znaczenie.

Jeżeli produkty otrzymane sposobem według wynalazku stanowią racemiczne mieszaniny, to można je ewentualnie rozdzielić na optyczne antypody, zaś otrzymane wolne zasady można ewentualnie przeprowadzić w addycyjne sole z kwasami, a otrzymane najpierw sole addycyjne z kwasami można przeprowadzić w wolne zasady.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku przeprowadza się w odpowiednie preparaty farmaceutyczne znanymi sposobami, przez mieszanie ze znanymi substancjami pomocniczymi i nośnikami, stosowanymi w farmacji galenowej, otrzymując np. tabletki, drażetki, kapsułki, preparaty aerozolowe, preparaty w postaci maści, nalewek lub roztworów.

Przykład I. N,N'-bis-(β,3,5-trójhdroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan.

2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan w środowisku acetonitrylu i w obecności węgla sodowego poddaje się reakcji z dwa razy większą w stosunku molowym ilością 3,5-dwubenzylksy-α-bromoacetofenonu o temperaturze topnienia 83 — 86°C, po czym produkt reakcji redukuje borowodorkiem sodu w etanolu. 5 g otrzymanego dwuchlorowodoru N,N'-bis-(3,5-dwubenzylksy-β-hydroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu o temperaturze topnienia 180°—185°C w 125 ml metanolu uwodornia się w obecności niklu Raney'a pod ciśnieniem normalnym, w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się katalizator, z przesączu odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość w małej ilości etanolu traktuje eterowym roztworem kwasu solnego z dodatkiem acetonitrylu, otrzymując dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β,3,5-trójhdroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu, który po przekrystalizowaniu z i n kwasu solnego topnieje w temperaturze 275 — 279°C.

Przykład II. N,N'-bis-(β,4-dwuhydroksy-3-hydroksymetylofenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan.

Przez reakcję 4-benzylksy-3-karbometoksy-α-bromoacetofenonu z 2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanem w acetonitrylu wytwarza się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(4-benzylksy-3-karbometoksy-β-ketofenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuamino-

heksanu o temperaturze topnienia 133 — 138°C. Produkt ten poddaje się reakcji z borowodorkiem sodowym w etanolu, otrzymując N,N'-bis-(4-benzylksy-3-karbometoksy-β-hydroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan, o temperaturze topnienia 119 — 122°C. 11 g tego związku rozpuszcza się w 50 ml czterowodorofuranu i wkrapla w temperaturze 20°C, chłodząc lodem do mieszaniny 7 g glinowodoru litu i 500 ml czterowodorofuranu, po czym utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, następnie rozkłada nadmiar wodoru działając wodą, przesącza i przesącza odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu, otrzymując N,N'-bis-(4-benzylksy-3-hydroksymetylo-β-hydroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan, o temperaturze topnienia 129 — 132°C.

Na otrzymany produkt działa się eterowym roztworem kwasu solnego w środowisku izopropanolu, otrzymując dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 205 — 208°C. 4 g tego związku rozpuszcza się w 100 ml metanolu i 10 ml wody i uwodornia w temperaturze 20°C, pod ciśnieniem 1 atm, w obecności palladu na węglu. Następnie oddziela się katalizator i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując krystaliczny dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β,4-dwuhydroksy-3-hydroksymetylofenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu. Produkt przekrystalizowany z mieszaniny wody i acetonitrylu topnieje w temperaturze powyżej 350°C.

Przykład III. N,N'-bis-(β,4-dwuhydroksy-3-hydroksymetylofenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksan.

Przez reakcję 4-benzylksy-3-karbometoksy-α-bromoacetofenonu z N,N'-dwubenzyl-1,6-dwuaminoheksanem otrzymuje się N,N'-bis-(4-benzylksy-3-karbometoksy-β-ketofenyloetylo)-N,N'-dwubenzyl-1,6-dwuaminoheksan, którego dwuchlorowodorek przekrystalizowany z acetonitrylu topnieje w temperaturze 108°C. Związek ten poddaje się redukcji za pomocą glinowodoru litu w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, otrzymując N,N'-bis-(4-benzylksy-3-hydroksymetylo-β-hydroksyfenyloetylo)-N,N'-dwubenzyl-1,6-dwuaminoheksan.

37 g tej zasady uwodornia się w 600 ml metanolu w temperaturze 50°C pod ciśnieniem 5 atm, w obecności palladu na węglu, po czym odsącza katalizator, przesącz chłodzi lodem i mieszając z kwasem stężonym kwasem siarkowym do wartości pH 5,5, przy czym wykrystalizowuje siarczan N,N'-bis-(β,4-dwuhydroksy-3-hydroksymetylofenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu. Po przekrystalizowaniu z wody produkt topnieje w temperaturze powyżej 350°C.

Przykład IV. N,N'-bis-(β,3-dwuhydroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan.

Mieszaninę 34 g 3-benzylksy-α-bromoacetofenonu, 18 g N,N'-dwubenzyl-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu (temperatura wrzenia 167 — 168°C pod ciśnieniem 0,05 mm Hg), 15 g węgla sodowego i 125 ml acetonitrylu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym przesącza i przesącza odparowuje. Otrzymany N,N'-bis-(3-benzylksy-β-ketofenyloetylo)-N,N'-dwubenzyl-2,5-dwumetylo-2,5-dwuamino-

heksan traktuje się 250 ml metanolu zakwaszonego roztworem kwasu solnego w eterze i uwodornia w obecności palladu na węglu w temperaturze 60°C, pod ciśnieniem 5 atm. Po odsączeniu katalizatora i odparowaniu rozpuszczalnika krystalizuje dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β,3-dwuhydroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu, który po przekrystalizowaniu z wody topnieje w temperaturze 270 — 273°C.

Przykład V. N,N'-bis-(β,3,5-tróhydroksyfenyloetylo)-2,7-dwumetylo-2,7-dwuaminooktan.

N,N'-dwubenzyllo-2,7-dwumetylo-2,7-dwuaminooktan w środowisku acetonitrylu i w obecności węgla sodowego poddaje się reakcji z dwukrotną w stosunku molowym ilością 3,5-dwubenzylloksy-α-bromoacetofenonu, otrzymując N,N'-bis-(3,5-dwubenzylloksy-β-ketofenylbetylo)-N,N'-dwubenzyllo-2,7-dwumetylo-2,7-dwuaminooktan, którego dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 170 — 172°C.

Produkt ten redukuje się za pomocą borowodoru sodowego, otrzymując N,N'-bis-(3,5-benzylloksy-β-hydroksyfenyloetylo)-N,N'-dwubenzyllo-2,7-dwumetylo-2,7-dwuaminooktan o temperaturze topnienia 108 — 110°C. Zasadę tę uwodornia się w środowisku lodowatego kwasu octowego w temperaturze 50°C, pod ciśnieniem 5 atm, w obecności palladu na węglu, po czym odsąca katalizator i przesącz zateża, otrzymując krystaliczny produkt, który odsąca się, rozpuszcza w gorącej wodzie i traktuje gorącym, nasyconym roztworem siarczana sodowego. Po ochłodzeniu krystalizuje siarczan N,N'-bis-(β,3,5-tróhydroksyfenyloetylo)-2,7-dwumetylo-2,7-dwuaminooktanu, który po przekrystalizowaniu z wody topnieje w temperaturze 245°C.

Analogicznie do wyżej podanych przykładów wytwarza się następujące związki:

dwuchlorowodorek N,N'-bis-(2-chloro-β-hydroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu, o temperaturze topnienia 247 — 249°C, dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β,4-dwuhydroksy-3-metanosulfonamido-fenyloetylo)-1,4-dwuaminobutanu, o temperaturze topnienia 226 — 227°C, siarczan N,N'-bis-(β,3,5-tróhydroksyfenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu o temperaturze topnienia 208 — 209°C (rozkład), dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β,4-dwuhydroksy-3-dwumetyloaminosulfonamidofenyloetylo)-1,8-dwuaminooktanu, o temperaturze topnienia 185 — 186°C (rozkład), dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β,4-dwuhydroksy-3-metanosulfon amido-fenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu, o temperaturze topnienia 250°C (rozkład).

Przykład VI. N,N'-bis-(β,3,5-tróhydroksyfenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksan.

2,5 g N,N'-bis-(β-hydroksy-3,5-dwuacetoksyfenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu (o temperaturze topnienia 206 — 208°C) rozpuszcza się w 25 ml metanolu i 4 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa przez 10 minut na wrzącej łaźni wodnej. Po oddestylowaniu metanolu oleistą pozostałość rozpuszcza się w 5 ml stężonego kwasu solnego. Wykrystalizowuje 1,1 g dwuchlorowodoru N,N'-bis-(β,3,5-tróhydroksyfenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 219 — 222°C.

Zastrzeżenia patentowe

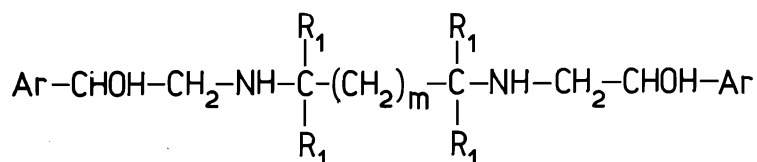
1. Sposób wytwarzania nowych polimetylenodwuamin o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza wodór lub grupę metylową, m oznacza zero lub liczbę całkowitą 1—8 i Ar oznacza grupę o wzorze 2, w którym R oznacza wodór lub grupę acylową, a R₂ oznacza wodór lub grupę OR, przy czym R ma wyżej podane znaczenie, albo o wzorze 3, w którym R ma znaczenie wyżej podane, a R₃ oznacza niższą grupę hydroksyalkilową lub jedną z grup o wzorze —NH—CO—R₄, —NH—SO₂—R₅, —CH₂—NH—CO—R₄, —CH₂—NH—SO₂—R₅, —CH₂—NH—CO—NHR₄, przy czym R₄ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R₅ oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę dwualkiloaminową, R₆ oznacza wodór, grupę aminową lub hydroksylową, X oznacza chlor lub brom, Y oznacza chlor, brom lub wodór i A oznacza pięcio- i sześciocłonowy nasycony lub nienasycony pierścień w postaci racematów, mezomerów lub optycznie czynnych izomerów, ~~znamienny tym~~, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym Ar' ma takie znaczenie jak Ar, w którym są grupy fenolowe wolne i chronione przez hydrolitycznie, hydrogenolitycznie lub na drodze alkoholizy odszczepialne grupy ochronne, R' hydrogenolitycznie odszczepialną grupę, zwłaszcza ewentualnie podstawioną grupę benzylową, R₁ i m mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym Q oznacza wodór, przy czym reakcję prowadzi się wobec katalizatora uwodornienia, i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 o ile występuje w postaci racematu ewentualnie rozdziela się na optyczne lub przestrzenne antypody, o ile występuje w postaci zasady wówczas ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem lub z otrzymanej soli ewentualnie uwalnia się zasadę.

2. Sposób wytwarzania nowych polimetylenodwuamin o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza wodór lub grupę metylową, m oznacza zero lub liczbę całkowitą 1—8 i Ar oznacza grupę o wzorze 2, w którym R oznacza wodór lub grupę acylową, a R₂ oznacza wodór lub grupę OR, przy czym R ma wyżej podane znaczenie, a R₃ oznacza niższą grupę hydroksyalkilową lub jedną z grup o wzorze —NH—CO—R₄, —NH—SO₂—R₅, —CH₂—NH—CO—R₄, —CH₂—NH—SO₂—R₅, —CH₂—NH—CO—NHR₄, przy czym R₄ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R₅ oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę dwualkiloaminową, R₆ oznacza wodór, grupę aminową lub hydroksylową, X oznacza chlor lub brom, Y oznacza chlor, brom lub wodór i A oznacza pięcio- lub sześciocłonowy nasycony lub nienasycony pierścień, w postaci racematów, mezomerów lub optycznie czynnych izomerów, ~~znamienny tym~~, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym Ar' ma takie znaczenie jak Ar, w którym są grupy fenolowe wolne lub chronione przez hydrolitycznie, hydrogenolitycznie lub na drodze alkoholizy odszczepialne grupy ochronne, R' hydrogenolitycznie odszczepialną grupę, zwłaszcza ewentualnie podstawioną grupę benzylową, R₁ i m mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z związkiem o wzorze

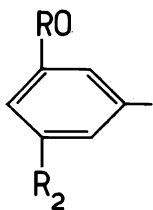
ogólnym 7, w którym Q oznacza grupę hydroksylową, przy czym reakcję prowadzi się w obecności kwasowego katalizatora, i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 o ile występuje w postaci racematu ewentualnie rozdziela się na optyczne lub i przestrzenne antypody, o ile występuje w postaci zasady wówczas ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem lub z otrzymanej soli ewentualnie uwalnia się zasadę.

3. Sposób wytwarzania nowych polimetylenodwuamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór lub grupę metylową, m oznacza zero lub liczbę całkowitą 1—8 i Ar oznacza grupę o wzorze 2, w którym R oznacza wodór lub grupę acylową, a R_2 oznacza wodór lub grupę OR, przy czym R ma wyżej podane znaczenie, albo o wzorze 3, w którym R ma znaczenie wyżej podane, a R_3 oznacza niższą grupę hydroksyalkilową lub jedną z grup o wzorze $-\text{NH}-\text{CO}-R_4$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-R_5$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-R_4$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-R_5$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}_4$, przy czym R_4 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R_5 oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę dwualkiloaminową,

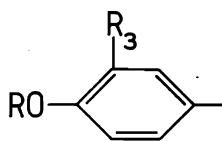
R_6 oznacza wodór, grupę aminową lub hydroksylową, X oznacza chlor lub brom, Y oznacza chlor, brom lub wodór i A oznacza pięcio- lub sześcioczłonowy nasycony lub nienasycony pierścień, w postaci racematów, mezomerów lub optycznie czynnych izomerów, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym Ar' ma takie znaczenie jak Ar, w którym są grupy fenolowe wolne lub chronione przez hydrolitycznie, hydrogenolitycznie lub na drodze alkoholizy odszczepialne grupy ochronne, R' hydrogenolitycznie odszczepialną grupę, zwłaszcza ewentualnie podstawioną grupę benzylową, R_1 i m mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym Q oznacza grupę alkoksylową, przy czym reakcję prowadzi się w obecności katalizatora zasadowego i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 o ile występuje w postaci racematu ewentualnie rozdziela się na optyczne lub przestrzenne antypody, o ile występuje w postaci zasady wówczas ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem lub z otrzymanej soli ewentualnie uwalnia się zasadę.



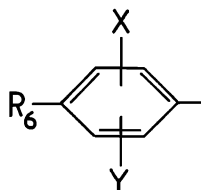
WZÓR 1



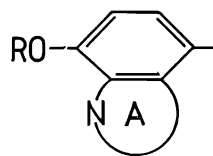
WZÓR 2



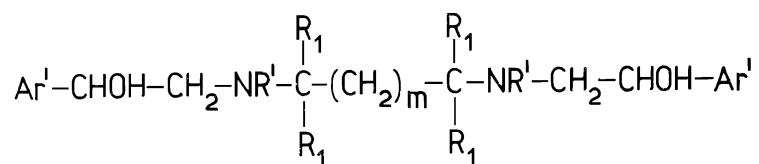
WZÓR 3



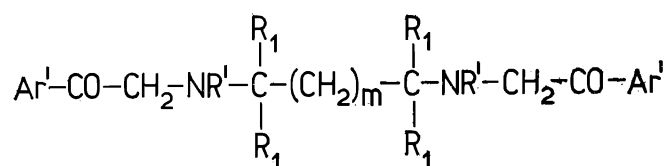
WZÓR 4



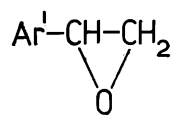
WZÓR 5



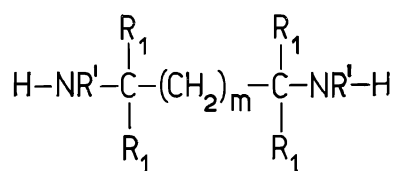
WZÓR 6

H-Q
WZÓR 7

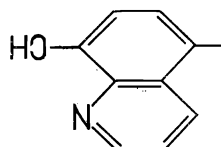
WZÓR 8



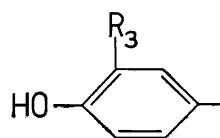
WZÓR 9



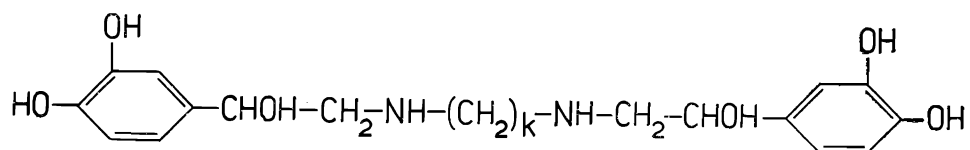
WZÓR 10



WZÓR 11



WZÓR 12



WZÓR 13