



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.09.72 (P. 157995)

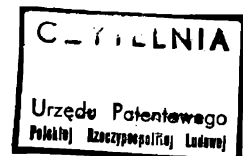
Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.73

Opis patentowy opublikowano: 25.02.1977

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 wzorze $-NH-CO-R_4$, $NH-SO_2-R_5$, $-CH_2-NH-CO-R_4$, $CH_2-NH-SO_2-R_5$ lub $-CH_2-NH-CO-NH-R_4$, 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 9, albo Ar oznacza jedną z grup o wzorach 2—4, przy czym R i R_4 oznaczają atomy wodoru, a R_5 oznacza grupę metylową. Szczególnie wyróżniają się przy tym związki, w których m oznacza liczbę 2 i 4, R_1 oznacza rodnik metylowy, a Ar oznacza grupę 3,5-dwuhydroksyfenylową lub grupę o wzorze 10, w którym R_3 oznacza jedną z grup o wzorze $-NH-SO_2-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2-CH_2OH$, $-CH_2-NH-SO_2-CH_3$ i $-CH_2-NH-CO-NH_2$.

Wiadomo, że związki o wzorze 11 mają działanie broncholityczne. Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują stosunek pomiędzy działaniem pożądanym i niepożądanym działaniem ubocznym znacznie lepszy niż związki znane. 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 redukcję aminoketonów o ogólnym wzorze 6, w którym Ar, R_1 i m mają wyżej podane znaczenie. Jako środki redukujące stosuje się kompleksowe wodoroki, np. glinowodorek litu lub borowodorek

sodu, albo wodór w obecności katalizatorów procesu uwodorniania, takich jak platyna, pallad lub nikiel Raney'a. Redukcję tę można również prowadzić metodą Meerwein-Ponndorfa.

Produkty wyjściowe o wzorze 6 wytwarza się np. przez reakcję związków o ogólnym wzorze 7, z dwuaminami o wzorze ogólnym 8, w obecności środka kondensującego, takiego jak węglan sodowy lub nadmiaru stosowanego związku o wzorze 8. W występujących w tej reakcji wzorach 7 i 8 Ar' 10 oznacza grupę Ar, w której fenolowe grupy wodorotlenowe są wolne lub chronione grupami dającymi się odszczepiać na drodze hydrolizy, alkoholizy lub hydrogenolizy.

Grupy acylowe, które ewentualnie mają występować w produkcie końcowym o wzorze 1, mogą naturalnie pełnić funkcje grup ochronnych, R' 15 oznacza atom wodoru lub grupę dającą się odszczepiać na drodze hydrogenolizy, zwłaszcza rodnik benzylowy, ewentualnie podstawiony, a R₁ i m mają wyżej podane znaczenie. W celu otrzymania związków o wzorze 6, grupy ochronne znajdujące się w produkcie kondensacji związków o wzorze 7 i 8 ewentualnie odszczepia się w znany sposób drogą hydrolizy lub hydrogenolizy.

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

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku przeprowadza się w farmaceutyczne preparaty 20 **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-(2-chloro-β-hydroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksan.

Mieszanie 65 g o-chloro-α-bromoacetofenonu (temperatura wrzenia 110°C pod ciśnieniem 1,5 mm Hg), 20 g 2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu, 40 g węglanu sodowego i 500 ml acetonitrylu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym przesącza i do przesącza 40 dodaje roztwór kwasu maleinowego w acetonitrylu, otrzymując krystaliczny maleinian N,N'-bis-(2-chloro-β-ketofenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu, który po przekrystalizowaniu z wody topnieje w temperaturze 175—178°C. 10 g tego produktu traktuje się amoniakiem i ekstrahuje octanem etylu, otrzymując wolną zasadę. Zasadę tę miesza się z 100 ml etanolu, dodaje 1,0 g borowodoru sodowego i pozostawia na okres 12 godzin w temperaturze pokojowej, następnie odparowuje, rozkłada za pomocą kwasu solnego, traktuje amoniakiem i wytrząsa z octanem etylu. Wyciąg odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w acetonie i traktuje kwasem maleinowym, otrzymując maleinian N,N'-bis-(2-chloro-β-hydroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu. Ze związku tego uwalnia się zasadę i działając eterowym roztworem kwasu solnego przeprowadza ją w dwu-

chlorowodorek, który przekrystalizowany z lodowatego kwasu octowego topnieje w temperaturze 247—249°C.

Przykład II. N,N'-bis-(β,4-dwuhydroksy-3-metanosulfon-amidofenyloetylo)1,4-dwuaminobutan-4-benzylloksy-3-metanosulfonamido-α-bromoacetofenon (temperatura topnienia 115—117°C) poddaje się w środowisku acetonu reakcji z N,N'-dwubenzyllo-1,4-dwuaminobutanem, otrzymując dwuchlorowodorek N,N'-bis-(4-benzylloksy-3-metanosulfonamido-β-ketofenyloetylo)-N,N'-dwubenzyllo-1,4-dwuaminobutanu. Związek ten uwodornia się w metanolu, w temperaturze 60°C i pod ciśnieniem 5 atm, w obecności palladu na węglu. Po wchłonięciu obliczonej ilości wodoru otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(4-hydroksy-3-metanosulfonamido-β-ketofenyloetylo)-1,4-dwuaminobutanu, który po przekrystalizowaniu z wody topnieje w temperaturze 258—260°C. 7 g tego związku w 200 ml wody uwodornia się w temperaturze 60°C, pod ciśnieniem 5 atm, w obecności palladu na węglu, po czym odsącza katalizator i odparowuje przesącza, otrzymując dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β,4-dwuhydroksy-3-metanosulfonamidofenyloetylo)1,4-dwuaminobutanu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny wody z etanolem topnieje w temperaturze 223—227°C. Produkt zawiera 1 mol wody krystalizacyjnej.

Przykład III. N,N'-bis-(β,3,5-trójhdroksyfenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksan. Przez reakcję 3,5-dwubenzylloksy-α-bromoacetofenonu z N,N'-dwubenzyllo-1,6-dwuaminoheksanem w acetonitrylu otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(3,5-dwubenzylloksy-β-ketofenyloetylo)-N,N'-dwubenzyllo-1,6-dwuaminoheksanu o temperaturze topnienia 158—161°C. Produkt ten uwodornia się w obecności palladu na węglu w mieszaninie metanolu z wodą (5:1) w temperaturze 60°C, pod ciśnieniem 5 atm, otrzymując dwuchlorowodorek N,N'-bis-(3,5-dwuhydroksy-β-ketofenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu, który topnieje w temperaturze 306—310°C z objawami rozkładu. 8 g tego związku w 200 ml wody uwodornia się w temperaturze 50°C, pod ciśnieniem 5 atm, w obecności palladu na węglu, po czym odsącza katalizator, zateża przesącza i dodaje stężonego kwasu solnego, otrzymując dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β,3,5-trójhdroksyfenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu. Produkt ten rozpuszcza się w małej ilości gorącej wody i traktuje gorącym, stężonym roztworem siarczanu sodowego. Po ochłodzeniu krystalizuje siarczan N,N'-bis-(β,3,5-trójhdroksyfenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu, który po przekrystalizowaniu z małej ilości wody topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 283°C.

Przykład IV. N,N'-bis-(3,5-dwuchloro-β,4-dwuhydroksyfenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksan. Przez reakcję α-bromo-3,5-dwuchloro-4-hydroksyacetofenonu z N,N'-dwubenzyllo-1,6-dwuaminoheksanem w acetonitrylu w obecności węglanu sodowego otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(3,5-dwuchloro-4-hydroksy-β-ketofenyloetylo)-N,N'-dwubenzyllo-1,6-dwuaminoheksanu i produkt ten uwodornia w metanolu w obecności palladu na węglu, w temperaturze 60°C, pod ciśnieniem 5

atm, otrzymując dwuchlorowodorek N,N'-bis-(3,5-dwuchloro-4-hydroksy- β -ketofenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu. Produkt ten, przekrystalizowany z mieszaniny metanolu z acetonitrylem, topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 280°C. 1,56 g tego związku rozpuszcza się w 100 ml etanolu i 10,5 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego i redukuje za pomocą 0,865 g borowodoru sodowego w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin. Otrzymaną zasadę wyosabnia się i działając eterowym roztworem kwasu solnego na roztwór zasady w acetonitrylu otrzymuje dwuchlorowodorek N,N'-bis-(3,5-dwuchloro- β ,4-dwuhydroksyfenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu, topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 208—209°C.

Przykład V. N,N'-bis-(β ,4-dwuhydroksy-3-metanosulfonamidofenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksan. Roztwór 4-benzylksy-3-metanosulfonamido- α -bromoacetofenonu w acetonitrylu traktuje się N,N'-dwubenzyl-1,6-dwuaminoheksanem w obecności węglanu sodowego, otrzymując N,N'-bis-(4-benzylksy-3-metanosulfonamido- β -ketofenyloetylo)-N,N'-dwubenzyl-1,6-dwuaminoheksan, który przeprowadza się w dwuchlorowodorek i następnie uwodornia w metanolu, w temperaturze 60°C, pod ciśnieniem 5 atm, w obecności palladu na węglu, otrzymując dwuchlorowodorek N,N'-bis-(4-hydroksy-3-metanosulfonamido- β -ketofenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu. Produkt ten, przekrystalizowany z wody, topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 250°C. 6 g tego związku w 100 ml wody uwodornia się w temperaturze 60°C, pod ciśnieniem 5 atm, w obecności palladu na węglu, odsącza katalizator i przesącz zatęża, otrzymując dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β ,4-dwuhydroksy-3-metanosulfonamidofenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny wody z etanolem topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 211—213°C.

Przykład VI. N,N'-bis-(β ,4-dwuhydroksy-3-dwumetyloaminoamidosulfonamidofenyloetylo)-1,8-dwuaminoheksan. Przez reakcję 4-benzylksy-3-dwumetyloaminoamidosulfonamido-bromoacetofenonu z N,N'-dwubenzyl-1,8-dwuaminoheksanem w środowisku acetonitrylu i w obecności węglanu sodowego otrzymuje się dwuchlorowodorek N,N'-bis-(4-benzylksy-3-dwumetyloaminoamidosulfonamido- β -ketofenyloetylo)-N,N'-dwubenzyl-1,8-dwuaminoheksanu. Produkt ten uwodornia się w metanolu, w temperaturze 60°C, pod ciśnieniem 5 atm, w obecności palladu na węglu i po wchłonięciu obliczonej ilości wodoru otrzymuje dwuchlorowodorek N,N'-bis-(4-hydroksy-3-dwumetyloaminoamidosulfonamido- β -ketofenyloetylo)-1,8-dwuaminoheksanu, który po przekrystalizowaniu z 1n roztworu kwasu solnego topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 184°C. 3,5 g tego związku uwodornia się w środowisku metanolu, w obecności platyny, w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym, po czym

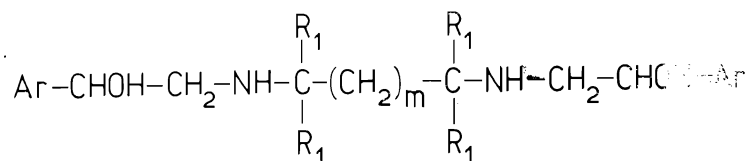
odsącza katalizator, odparowuje przesącz i pozostałość rozciera z lodowatym kwasem octowym, otrzymując dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β ,4-dwuhydroksy-3-dwumetyloaminoamidosulfonamidofenyloetylo)-1,8-dwuaminoheksanu, który po przekrystalizowaniu z 1n roztworu kwasu solnego topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 185—186°C.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładach I—VI wytwarza się następujące związki:

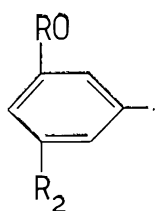
- 10 dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β ,3,5-trójhdroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu, o temperaturze topnienia 275—279°C,
dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β ,4-dwuhydroksymetylo-fenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu, o temperaturze topnienia >350°C,
siarczan N,N'-bis-(β ,4-dwuhydroksy-3-hydroksymetylo-fenyloetylo)-1,6-dwuaminoheksanu, o temperaturze topnienia >350°C, dwuchlorowodorek N,N'-bis-(β ,3-dwuhydroksyfenyloetylo)-2,5-dwumetylo-2,5-dwuaminoheksanu, o temperaturze topnienia 270—273°C,
siarczan N,N'-bis-(β ,3,5-trójhdroksyfenyloetylo)-2,7-dwumetylo-2,7-dwuaminoheksanu, o temperaturze topnienia 245°C.

Zastrzeżenie patentowe

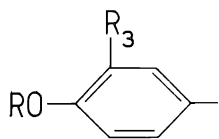
- Sposób wytwarzania nowych polimetylenodwuamin o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, m oznacza zero lub liczbę całkowitą 1—8, Ar oznacza grupę o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acylową, a R₂ oznacza atom wodoru lub grupę OR, przy czym R ma wyżej podane znaczenie, albo Ar oznacza grupę o wzorze 3, w którym R ma znaczenie podane wyżej, a R₃ oznacza niższą grupę hydroksyalkilową lub jedną z grup o wzorach —NH—CO—R₄, —NH—SO₂—R₅, —CH₂—NH—CO—R₄, —CH₂—NH—SO₂—R₅ lub —CH₂—NH—CO—NHR₄, przy czym R₄ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R₅ oznacza niższy rodnik alkilowy lub niższą grupę dwuaminoaminową, albo Ar oznacza grupę o wzorze 4, w którym R₆ oznacza atom wodoru, grupę aminową lub hydroksylową, X oznacza atom chloru lub bromu, Y oznacza atom chloru, bromu lub wodoru, albo Ar oznacza grupę o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie i A oznacza pięcio- lub sześcioczłonowy nasycony lub nienasycony pierścień, w postaci racematów, mezomerów lub optycznie czynnych izomerów, **znamienny tym**, że aminoketon o wzorze ogólnym 6, w którym R₄ m i Ar mają wyżej podane znaczenie, redukuje się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie rozdziela się na optyczne antypody lub stereoizomery i otrzymaną zasadę ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem, a w przypadku otrzymania soli addycyjnej z kwasem ewentualnie uwalnia zasadę.



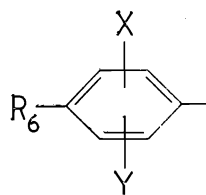
WZÓR 1



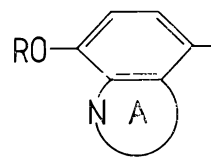
WZÓR 2



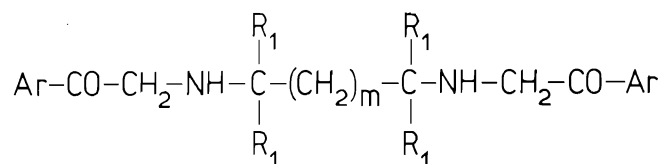
WZÓR 3



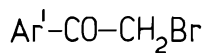
WZÓR 4



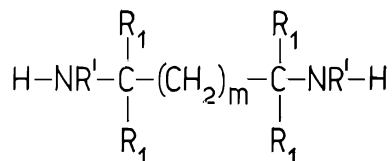
WZÓR 5



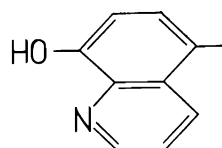
WZÓR 6



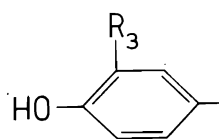
WZÓR 7



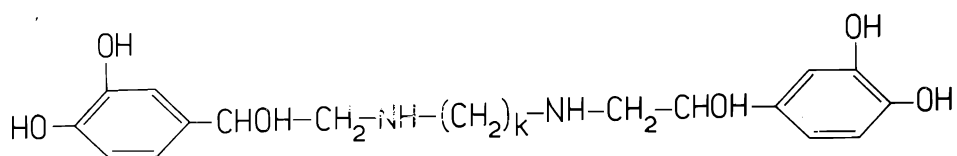
WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10



WZÓR 11