

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91888

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.10.73 (P.176679)

Pierwszeństwo: 26.07.73 dla zastrz. nr 1–3
17.09.73 dla zastrz. nr 4–6
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.74

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP

C07c 91/30

C07c 91/14

Int. Cl².

C07C 91/30

C07C 91/14

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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 lub bromu, R_2 oznacza grupę morfolinokarbonyłometylową, ewentualnie podstawioną 1–3 grupami hydroksylowymi, rozgałęzioną grupę alkilową o 3–5 atomach węgla, z wyjątkiem grupy 2-hydroksypropylowej lub grupę o wzorze 4, przy czym R_3 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub alkilową o 1–4 atomach węgla, n oznacza liczbę 0, 1 lub 2 i obydwa symbole A i B oznaczają atomy wodoru lub razem oznaczają grupę o wzorze 5, przy czym R_5 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1 lub 2 atomach wodoru i m oznacza liczbę 1 lub 2, R_4 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkenylową o 2–4 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3 lub 4 atomach węgla lub również atom wodoru, w przypadku, gdy R_3 nie oznacza atomu wodoru lub R_2 oznacza ewentualnie podstawioną 1–3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 3–5 atomach węgla i l oznacza liczbę 1 lub 2, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

Z opisu RFN DOS nr 2 118 960 znane są związki o budowie bardzo zbliżonej do związków, otrzymywanych sposobem według wynalazku.

Jednakże mimo bardzo ogólnego charakteru tego wzoru w cytowanej publikacji omówione są i scharakteryzowane tylko następujące związki:

2-hydroksy-3,5,6-tróchloro-benzyloamina,
N-metylo-2-hydroksy-3,5,6-tróchloro-benzyloamina,
N-etylo-2-hydroksy-3,5,6-tróchloro-benzyloamina,
N-/2-hydroksy-3,5,6-tróchlorobenzylo/-morfolina i
N,N-dwuetylo-2-hydroksy-3,5,6-tróchloro-benzyloamina,

przy czym związki te stanowią addytywy do olejów smarnych, produkty pośrednie w produkcji barwników i farmaceutyków oraz wykazują działanie na układ enzymatyczny.

W odróżnieniu od tego związki otrzymywane sposobem według wynalazku stanowią grupę związków o całkowicie odmiennych właściwościach biologicznych.

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

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , Hal i l mają wyżej podane znaczenie i R_8 oznacza organiczną grupę acylową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się skutecznie w rozpuszczalniku, takim jak tetralina lub w nadmiarze stosowanej aminy o wzorze ogólnym 3, w temperaturze 100–220°C, zwłaszcza jednak w temperaturze 120–180°C. Reakcję można jednak prowadzić bez rozpuszczalnika.

Zgodnie z definicją R_8 w zakres wyżej wspomnianej organicznej grupy acylowej wchodzi w szczególności grupa acetylowa, butyrylowa, benzoilowa lub 4-chlorobenzoilowa.

Związki stosowane jako produkty wyjściowe są częściowo znane z literatury lub można je znanymi z literatury metodami wytwarzać. Związek o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się, np. przez redukcję odpowiedniego benzaldehydu wodorem i niklem Raney'a jako katalizatorem.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 można z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami przeprowadzić w fizjologicznie dopuszczalne sole. Odpowiednimi kwasami są, np. kwas solny, fosforowy, bromowodorowy, siarkowy, mlekowy, winowy lub maleinowy.

Jak już wspomniano, nowe związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, oprócz zwiększonego działania na wytwarzanie czynnika powierzchniowoczynnego i czynnika przeciwniedodmowego pęcherzyków płucnych działanie sekretolityczne i uśmierzające kaszel.

Tytułem przykładu poddano badaniom na aktywność biologiczną następujące związki:

- A = chlorowoderek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksy-benzyloaminy,
- B = chlorowoderek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-benzyloaminy,
- C = chlorowoderek 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloaminy,
- D = chlorowoderek 3-bromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloaminy,
- E = chlorowoderek 3-bromo-5-chloro-N-cykloheksylo-4-hydroksy-N-metylo-benzyloaminy,
- F = chlorowoderek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloaminy,
- G = chlorowoderek 3,5-dwubromo-N-/dwuhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksy-benzyloaminy,
- H = chlorowoderek 3,5-dwuchloro-N-/dwuhydroksy-III-rzęd.butylo/-4-hydroksy-benzyloaminy i
- J = chlorowoderek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-III-rzęd.pentylo-benzyloaminy.

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 kontrolnej 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
B	–34
C	–35

2. Działanie wykrztuśne:

Badanie na działanie wykrztuśne 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 oznaczono u kotów pod narkozą chloralozowo-uretanową, po dożylnym stosowaniu substancji (3 zwierzęta pro dosis).

Badania prowadzono na królikach:

Substancja	Wzrost wydzielania	Działanie krążeniowe
A	+81%	4 mg/kg: bez zmiany 8 mg/kg: krótkotrwałe małe obniżenie ciśnienia krwi
B	+87%	8 mg/kg: bez zmiany

Badanie na świnkach morskich:

Substancja	Zwiększenie wydzielania
D	+66%
E	+65%
F	+70%
G	+88%
H	+88%
I	+80%

3. Ostra toksyczność:

Orientacyjną ostrą toksyczność oznaczono 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	>1 000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
C	>1 000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
D	> 500 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
E	> 500 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
F	>5 000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
G	>5 000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)
H	—
I	>5 000 mg/kg doustnie (0–5 zwierząt padło)

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym I 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. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksy-benzylamina

1,3 g alkoholu 2-benzoylo-3,5-dwubromo-benzylowego i 1,3 g N-etylocykloheksyloaminy ogrzewa się przez 1 godzinę do temperatury 140°C. Produkt reakcji miesza się z 2n kwasem solnym i eterem, przy czym wykrystalizowuje chlorowodorek N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksy-benzylaminy, który odciąża się i przemywa wodą i acetonem. Temperatura topnienia: 193–194°C (rozkład).

Przykład II. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzylamina

Wytwarza się z alkoholu 2-benzoyloksy-3,5-dwubromo-benzylowego i trans-4-amino-cykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodoru: 212–218°C (rozkład).

Przykład III. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-benzylamina

Wytwarza się z alkoholu 4-acetoksy-3,5-dwubromo-benzylowego i N-etylo-cykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodoru: 180–181°C (rozkład).

Przykład IV. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzylamina

Wytwarza się z alkoholu 4-acetoksy-3,4-dwubromo-benzylowego i cis-3-amino-cykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodoru: 215–215,5°C (rozkład).

Przykład V. 3,5-dwubromo-N-/dwyhydroksy-III-rzęd.-butylo/-2-hydroksy-benzyloamina

0,9 g alkoholu 2-benzoiloksy-3,5-dwubromo-benzylowego i 0,6 g dwuhydroksy-III-rzęd.-butyloaminy ogrzewa się przez 1 godzinę do temperatury 140°C. Produkt reakcji rozpuszcza się w absolutnym alkoholu, zakwasza etanolemowym roztworem kwasu solnego i zadaje do krystalizacji chlorowodorku 3,5-dwubromo-N-/dwyhydroksy-III-rzęd.-butylo/-2-hydroksy-benzyloaminy eterem. Temperatura topnienia: 187–189°C (z układu absolutny etanol–eter).

Przykład VI. 3-bromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina

Wytwarza się z alkoholu 2-/4-chloro-benzoiloksy/-3-bromo-benzylowego i trans-4-hydroksy-cykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 194–196°C (rozkład).

Przykład VII. 3-bromo-5-chloro-N-cykloheksylo-4-hydroksy-N-metylo-benzyloamina

Wytwarza się z alkoholu 4-propionylloksy-3-bromo-5-chloro-benzylowego i N-metylo-cykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia: 136–138°C.

Przykład VIII. 3,5-dwuchloro-N-/hydroksy-III-rzęd.-butylo/-4-hydroksy-benzyloamina

Wytwarza się z alkoholu 4-butyryloksy-3,5-dwuchloro-benzylowego i dwuhydroksy-III-rzęd.-butyloaminy, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 166–169°C (rozkład).

Przykład IX. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-III-rzęd.-pentylo-benzyloamina

Wytwarza się z alkoholu 2-benzoiloksy-3,5-dwubromo-benzylowego 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 Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom wodoru lub bromu, R_2 oznacza grupę morfolinokarbonylometylową lub grupę o wzorze 4, przy czym R_3 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub alkilową o 1–4 atomach węgla, n oznacza liczbę 0, 1 lub 2 i obydwa symbole A i B oznaczają atomy wodoru lub razem oznaczają grupę o wzorze 5, przy czym R_5 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1 lub 2 atomach węgla i m oznacza liczbę 1 lub 2, R_4 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkenylową o 2–4 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3 lub 4 atomach węgla lub również atom wodoru, w przypadku gdy R_3 nie oznacza atomu wodoru i l oznacza liczbę 1 lub 2, 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 Hal i l mają wyżej podane znaczenie i R_8 oznacza organiczną grupę acylową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

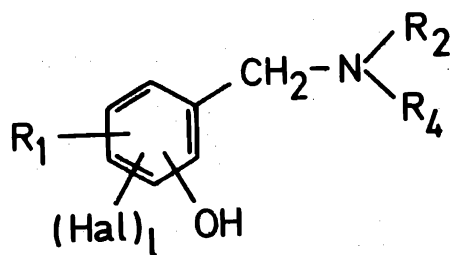
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

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 jednak w temperaturze 120–180°C.

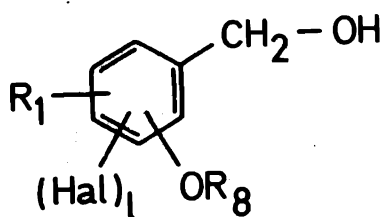
4. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom wodoru lub bromu, R_2 oznacza z wyjątkiem grupy 2-hydroksy-propylowej ewentualnie podstawioną 1–3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 3–4 atomach węgla, R_4 oznacza atom wodoru i l oznacza liczbę 1 lub 2, 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 , Hal i l mają wyżej podane znaczenie, a R_8 oznacza organiczną grupę acylową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

5. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

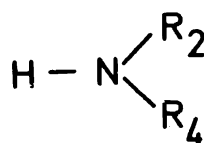
6. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze 100–220°C, zwłaszcza jednak w temperaturze 120–180°C.



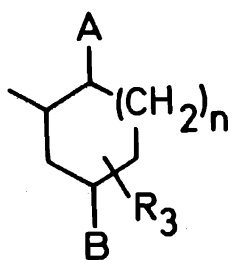
Wzór 1



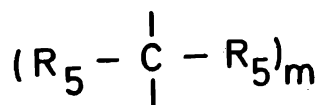
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5