



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.03.1974 (P. 169511)

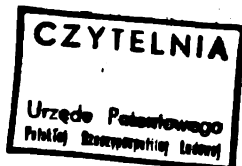
Pierwszeństwo:
09.03.1973 dla zastrz. nr 10—14
28.07.1973 dla zastrz. nr 1—9
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.1975

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1977

MKP C07c 87/62
C07c 87/36

Int. Cl.² C07C 87/62
C07C 87/36



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach n/Riss (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania benzyloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania benzyloamin o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Z brytyjskiego opisu patentowego nr 968 254 i nr 1 093 140 znane są benzyloaminy o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, a R₁ oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R₂ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, R₃ oznacza grupę cykloheksylową lub hydroksycykloheksylową, a R₄ oznacza atom wodoru lub R₃ oznacza grupę izopropylaminokarbonylometylową lub morfolinokarbonylometylową i R₄ oznacza atom wodoru lub grupę benzoilową, ich fizjologicznie dopuszczalne sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami oraz sposób wytwarzania tych związków.

Opisane w patentach tych sposoby wytwarzania benzyloamin polegają na reakcji halogenku 2-dwu-acyloamino-chlorowcobenzyli z kwasem aminokarboksylowym lub jego pochodną, na bromowaniu 2-amino-benzyloaminy lub 2-acylo-aminobenzyloaminy albo na reakcji 2-acylo-amino-chlorowco-benzyloaminy z kwasem chlorowcokarboksylowym lub jego pochodną. Wszystkie te procesy przebiegają z wydajnością bardzo małą, wynoszącą za ledwie do około 20% wydajności teoretycznej.

Związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działanie sekretolityczne, uspokajające kaszel i pobudzające oddychanie.

Według wynalazku, związki o wzorze ogólnym 1

2

można wytwarzać uzyskując doskonałą wydajność oraz wysoki stopień czystości.

W tym celu związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₄ i Hal mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza organiczną grupę acyloksylową, taką jak grupa acetyloksylowa, butyryloksylowa, benzoiloksylowa lub 4-chlorobenzoiloksylowa, grupę o wzorze —O—SO₂—R₅, przy czym R₅ oznacza korzystnie grupę metylową lub w przypadku, gdy R₄ oznacza atom wodoru, oznacza atom chloru, bromu lub jodu, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie.

Według wynalazku X może oznaczać każdą grupę, która może umożliwić pośrednio utworzenie kationu benzylowego ze związku o wzorze ogólnym 2.

Reakcję prowadzi się skutecznie w organicznym rozpuszczalniku, takim jak etanol, eter, aceton, czterowodorofuran, benzen, dioksan, chloroform lub czterochlorek węgla, ewentualnie w obecności nieorganicznej zasady, takiej jak węglan sodowy lub wodorotlenek sodowy, trzeciorzędowa zasada organiczna, taka jak trójetyloamina lub pirydyna, zwłaszcza jednak w nadmiarze stosowanej aminy o wzorze ogólnym 3, w zależności od zdolności do reakcji grupy X w temperaturze od —70 do 200°C. Przy stosowaniu trzeciorzędowej zasady organicznej lub nadmiaru aminy o wzorze ogólnym 3, mogą one służyć jednocześnie jako rozpuszczalnik.

Jeżeli X oznacza atom chlorowca, wówczas reakcję prowadzi się zwłaszcza w temperaturach

0—100°C, jeżeli X oznacza, np. grupę 4-metylofenylosulfonyloksylową, wówczas reakcję prowadzi się zwłaszcza w temperaturach od —70 do 50°C, a jeżeli X oznacza organiczną grupę acyloksylową, wówczas reakcję prowadzi się zwłaszcza w temperaturach 80—170°C.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzać w ich fizjologicznie dopuszczalne sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami. Jako kwasy stosuje się kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, mlekowy, cytrynowy lub maleinowy.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2 można wytwarzać z odpowiednich alkoholi benzytowych, które znów otrzymuje się przez redukcję odpowiednich aldehydów z pomocą borowodoru sodowego, przez reakcję z odpowiednim kwasem chlorowcowodorowym, z odpowiednim halogenkiem kwasu sulfonowego w obecności wodoru sodowego, z odpowiednim halogenkiem tionylu lub z odpowiednim halogenkiem kwasowym w obecności pirydyny. Otrzymane produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 2 można jednak poddawać reakcji bez ich uprzedniego wyodrębniania.

Nowy sposób był nie do przewidzenia, ponieważ wiadomym jest, że ester o wzorze ogólnym 2, w którym R_4 oznacza atom wodoru, polimeryzuje w obecności zasad takich jak aminy o wzorze ogólnym 3 i nie nadaje się do dalszych reakcji w obecności zasad (np. Ber.dtsch.chem.Ges.27, 3509—3525 (1894), ponadto powstają normalnie w reakcji amin z estrami kwasów karboksylowych amidy i alkohole.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 2-amino-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-N-metylo-benzyloamina

10,0 g alkoholu 2-amino-3,5-dwubromo-benzylowego rozpuszcza się w 50 ml chlorku tionylu i pozostawia przez noc. Następnie zateża się w temperaturze 25° do sucha. Pozostałość zadaje się 10,1 g N-metylo-cykloheksyloaminy w 50 ml absolutnego etanolu i ogrzewa przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Roztwór zateża się do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 30 ml etanolu i zakwasza etanolowym roztworem kwasu solnego, przy czym krystalizuje chlorowodorek. Wydajność wynosi 12,6 g (85,7% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia: 232—235°C (rozkład).

Przykład II. 2-amino-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-N-metylobenzyloamina

10,0 g alkoholu 2-amino-3,5-dwubromo-benzylowego ogrzewa się z 100 ml 48% kwasu bromowodorowego do temperatury 100°C. Po oziębieniu rozcieńcza się wodą, odsącza wytrąconą substancję i przemywa wodą. Następnie ogrzewa z 8,7 g N-metylo-cykloheksyloaminy i 50 ml etanolu przez 30 minut, pod chłodnicą zwrotną. Roztwór zateża się do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 30 ml etanolu i zakwasza etanolowym roztworem kwasu solnego, przy czym krystalizuje chlorowodorek. Wydajność wynosi 9,6 g (65,8% wydajności teore-

tycznej). Temperatura topnienia: 232—235°C (rozkład).

Przykład III. 2-amino-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-N-metylobenzyloamina

7,0 g alkoholu 2-amino-3,5-dwubromo-benzylowego i 1,4 g wodoru sodowego (50% zawiesina w oleju) ogrzewa się w 200 ml absolutnego eteru i 100 ml absolutnego czterowodorofuranu przez 6 godzin, podczas mieszania, pod chłodnicą zwrotną. Następnie oziębia się do temperatury —70°C i wkrapla 4,75 g chlorku kwasu p-toluenosulfonowego w 100 ml eteru, po czym pozwala się ogrzać do —30°C i oziębia ponownie do temperatury —70°C. Następnie dodaje się 5,7 g N-metylo-cykloheksyloaminy, usuwa łaźnię chłodzącą i miesza dalej aż do osiągnięcia przez mieszaninę reakcyjną temperatury pokojowej. Wytrząsa się dwukrotnie z wodą i fazę organiczną zateża do sucha. Celem oczyszczenia chromatografuje się w kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując układem chloroform/octan (10:1). Odpowiednie frakcje zateża się, pozostałość rozpuszcza w etanolu i wytrąca chlorowodorek za pomocą etanolowego roztworu kwasu solnego. Wydajność: 2,8 g (27,2% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia: 232—235°C (rozkład).

Przykład IV. 2-amino-3,5-dwubromo-N-(trans-4-hydroksy-cykloheksylo)-benzyloamina

Temperatura topnienia chlorowodoru: 233—234,5°C (rozkład). Wytwarza się z alkoholu 2-amino-3,5-dwubromo-benzyloowego, chlorku tionylu i trans-4-amino-cykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie I.

Przykład V. 2-amino-3,5-dwubromo-N-(trans-4-hydroksy-cykloheksylo)-benzyloamina

Temperatura topnienia chlorowodoru: 233—234,5°C (rozkład). Wytwarza się z alkoholu 2-amino-3,5-dwubromo-benzyloowego, kwasu bromowodorowego i trans-4-amino-cykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie II.

Przykład VI. 2-amino-6-chloro-N-metylo-N-(morfolino-karbonylo-metylo)-benzyloamina

Temperatura topnienia: 116—118°C. Wytwarza się z alkoholu 2-amino-6-chloro-benzyloowego, chlorku tionylu i morfolidu sarkozyny, analogicznie jak w przykładzie I.

Przykład VII. 2-amino-6-chloro-N-metylo-N-(morfolino-karbonylo-metylo)-benzyloamina

Temperatura topnienia: 116—118°C. Wytwarza się z alkoholu 2-amino-6-chloro-benzyloowego, 48% kwasu bromowodorowego i morfolidu sarkozyny, analogicznie jak w przykładzie II.

Przykład VIII. 2-amino-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-N-metylo-benzyloamina

4,2 g (0,01 mola) estru 2-amino-3,5-dwubromo-benzyloowego kwasu p-chlorobenzoowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 5,7 g (0,05 mola) N-metylo-cykloheksyloaminy przez 2,5 godziny (łaźnia olejowa, temperatura 165°C). Po oziębieniu rozpuszcza się w eterze i wytrząsa trzy razy z wodą. Organiczną fazę suszy się siarczanem sodowym, zateża, pozostałość rozpuszcza w absolutnym etanolu, zakwasza etanolowym roztworem kwasu solnego i przeprowadza krystalizację przez dodanie eteru, chlorowodoru 2-amino-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-N-metylo-benzyloaminy. Wy-

dajność: 3,7 g (89% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia: 232—235°C (rozkład).

Przykład IX. 2-amino-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-N-metylo-benzylaamina

Temperatura topnienia chlorowodoru: 232—235°C (rozkład). Wytwarza się z estru 2-amino-3,5-dwubromo-benzylowego kwasu octowego i N-metylo-cykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie VIII.

Przykład X. 2-amino-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-N-metylo-benzylaamina

Temperatura topnienia chlorowodoru: 232—235°C (rozkład). Wytwarza się z estru 2-amino-3,5-dwubromo-benzylowego kwasu masłowego i N-metylo-cykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie VIII.

Przykład XI. 2-amino-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-N-metylo-benzylaamina

Temperatura topnienia chlorowodoru: 232—235°C (rozkład). Wytwarza się z estru 2-amino-3,5-dwubromo-benzylowego kwasu benzoowego i N-metylo-cykloheksyloaminy, analogicznie jak w przykładzie VIII.

Przykład XII. 2-amino-3,5-dwubromo-N-(trans-4-hydroksy-cykloheksylo)-benzylaamina

Temperatura topnienia chlorowodoru: 233—234,5°C (rozkład). Wytwarza się z estru 2-amino-3,5-dwubromo-benzylowego kwasu masłowego i trans-4-amino-cykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie VIII.

Przykład XIII. 2-amino-3,5-dwubromo-N-(trans-4-hydroksy-cykloheksylo)-benzylaamina

Temperatura topnienia chlorowodoru: 233—234,5°C (rozkład). Wytwarza się z estru 2-amino-3,5-dwubromo-benzylowego kwasu benzoowego i trans-4-amino-cykloheksanolu, analogicznie jak w przykładzie VIII.

Przykład XIV. 2-amino-6-chloro-N-metylo-N-(morfolino-karbonylo-metylo)-benzylaamina

Temperatura topnienia: 116—118°C. Wytwarza się z estru 2-amino-6-chloro-benzylowego kwasu benzoowego, analogicznie jak w przykładzie VIII.

Przykład XV. 2-benzoilamino-6-chloro-N-metylo-N-(morfolino-karbonylo-metylo)-benzylaamina

2 g (0,0055 mola) alkoholu N,O-dwubenzilo-2-amino-6-chloro-benzylowego i 5 g (0,0316 mola) morfolidu sarkozyny ogrzewa się przez 6 godzin do temperatury 140°C. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 50 ml wody i ekstrahuje octanem. Ekstrakt octanu przemywa się wodą i nasyconym roztworem wodorowęglanu potasowego, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje w próżni. Pozostałość chromatografuje się w kolumnie z żelu krzemionkowego, stosując układ chloroform-metanol (19:1). Otrzymuje się 1,75 g surowego produktu z którego po krystalizacji z eteru otrzymuje się 1,68 g (76% wydajności teoretycznej) 2-benzoilamino-6-chloro-N-metylo-N-(morfolino-karbonylo-metylo)-benzylaaminy. Temperatura topnienia: 122,5—123°C.

Przykład XVI. 2-benzoilamino-6-chloro-N-metylo-N-(morfolino-karbonylo-metylo)-benzylaamina

2,62 g (0,01 mola) alkoholu 2-benzoilamino-6-

-chloro-benzylowego rozpuszcza się w 50 ml absolutnego eteru i 10 ml absolutnego czterowodorofuranu i zadaje w temperaturze pokojowej, podczas mieszania w ciągu 5 minut 0,32 g (0,01 mola) 75% wodoru sodowego w oleju. Po półgodzinnym mieszaniu zaczyna się wydzielać sól sodowa w postaci galaretowego osadu. Miesza się jeszcze przez 1 godzinę, pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej, utworzoną breję rozcieńcza się 150 ml absolutnego eteru i oziębia do temperatury —50°C. Podczas mieszania wkrapla się roztwór 1,91 g (0,01 mola) chlorku kwasu p-toluenosulfonowego w 50 ml absolutnego eteru w ciągu 15 minut i miesza dalej przez 2 godziny w temperaturze od —50 do —40°C. Następnie wkrapla się w temperaturze —50°C roztwór 7,9 g (0,05 mola) morfolidu sarkozyny w 50 ml absolutnego eteru, w ciągu 5 minut. Miesza się dalej przez 3 godziny, pozwalając temperaturze wzrosnąć do 10°C, po czym mieszaninę reakcyjną zateża się w próżni, pozostałość rozpuszcza w 100 ml octanu, przemywa wodą i 5% roztworem wodorowęglanu sodowego i dwa razy ekstrahuje 2n kwasem solnym. Kwaśny ekstrakt przemywa się octanem i alkalizuje stężonym amoniakiem i ekstrahuje trzykrotnie octanem. Fazę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i zateża w próżni. Olejowa 2-benzoilamino-6-chloro-N-metylo-N-(morfolino-karbonylo-metylo)-benzylaamina krystalizuje z eteru. Wydajność: 1,3 g (32,4% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia: 122,5—123°C.

Przykład XVII. 2-benzoilamino-6-chloro-N-metylo-N-(morfolino-karbonylo-metylo)-benzylaamina

Temperatura topnienia chlorowodoru: 206—208°C (rozkład). Wytwarza się z estru 2-benzoilamino-6-chloro-benzylowego kwasu masłowego i morfolidu sarkozyny analogicznie jak w przykładzie XV.

Przykład XVIII. 2-benzoilamino-6-chloro-N-izopropilo-N-(morfolino-karbonylo-metylo)-benzylaamina

Temperatura topnienia: 125—127°C. Wytwarza się z estru 2-benzoilamino-6-chloro-benzylowego kwasu benzoowego i morfolidu N-izopropilo-glicyny, analogicznie jak w przykładzie XV.

Przykład XIX. 2-benzoilamino-4-chloro-N-metylo-N-(izopropiloamino-karbonylo-metylo)-benzylaamina

Temperatura topnienia: 140—142°C. Wytwarza się z estru 2-benzoilamino-4-chloro-benzylowego kwasu p-chlorobenzoowego i izopropiloamidu sarkozyny, analogicznie jak w przykładzie XV.

Przykład XX. 2-benzoilamino-6-bromo-N-metylo-N-(morfolino-karbonylo-metylo)-benzylaamina

Temperatura topnienia: 159—161°C. Wytwarza się z alkoholu N,O-dwubenzilo-2-amino-6-bromo-benzylowego i morfolidu sarkozyny, analogicznie jak w przykładzie XV.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania benzylaamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub

bromu, R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, R_3 oznacza grupę izopropylaminokarbonylometylową lub morfolinokarbonylometylową, R_4 oznacza grupę benzoilową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Hal i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza organiczną grupę acyloksylową, taką jak grupa acetyloksylowa, butyryloksylowa, benzoiloksylowa, p-chlorobenzoiloksylowa lub grupę o wzorze $-O-SO_2-R_5$, przy czym R_5 korzystnie oznacza grupę metylową lub 4-metylofenylową, wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze ogólnym 3 w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze od -70° do $200^\circ C$.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku, takim jak etanol, eter, aceton, tetrahydrofuran, benzen, dioksan, chloroform, czterochlorek węgla lub w nadmiarze stosowanej aminy o wzorze ogólnym 3.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym Hal i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a X oznacza grupę o wzorze $-O-SO_2-R_5$, przy czym R_5 oznacza zwłaszcza grupę metylową lub 4-metylofenylową, z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, prowadzi się w obecności nieorganicznej zasady lub trzeciorzędowej zasady organicznej albo nadmiaru aminy o wzorze ogólnym 3.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze ogólnym 2 bez wyodrębniania go z mieszaniny poreakcyjnej uzyskanej w jego syntezie.

6. Sposób wytwarzania benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom chloru lub bromu, R_2 oznacza atom wodoru, R_3 oznacza grupę cykloheksylową lub hydroksycykloheksylową, a R_4 oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_4 i Hal mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza organiczną grupę acyloksylową, taką jak grupa acetyloksylowa, butyryloksylowa, benzoiloksylowa lub p-chlorobenzoiloksylowa, poddaje się reakcji z aminą

o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze od -70° do $200^\circ C$.

8. Sposób według zastrz. 6 albo 7, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku takim jak etanol, eter, aceton, tetrahydrofuran, benzen, dioksan, chloroform, czterochlorek węgla lub w nadmiarze stosowanej aminy o wzorze ogólnym 3.

9. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze ogólnym 2 bez wyodrębniania go z mieszaniny poreakcyjnej uzyskanej w wyniku jego syntezy.

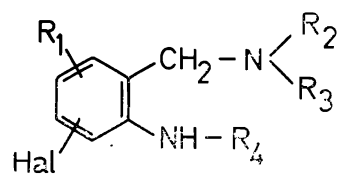
10. Sposób wytwarzania benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, R_2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, R_3 oznacza grupę izopropylaminokarbonylometylową lub morfolinokarbonylometylową, a R_4 oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_4 i Hal mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze od -70° do $200^\circ C$.

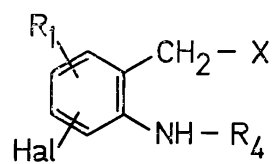
12. Sposób według zastrz. 10 albo 11, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku, takim jak etanol, eter, aceton, tetrahydrofuran, benzen, dioksan, chloroform, czterochlorek węgla lub w nadmiarze stosowanej aminy o wzorze ogólnym 3.

13. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności nieorganicznej zasady, trzeciorzędowej zasady organicznej lub nadmiaru stosowanej aminy o wzorze ogólnym 3.

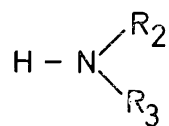
14. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze ogólnym 2, bez wyodrębniania go z mieszaniny poreakcyjnej uzyskanej w wyniku jego syntezy.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3