

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

84894

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.07.72 (P. 156910)

Pierwszeństwo: 27.07.71 dla zastrz. 1
30.07.71 dla zastrz. 2
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1976

MKP C07c 91/34

Int.Cl.² C07C 91/34

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: SANDOZ AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych bis-/[/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-etanolo]-dwuaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych bis-[/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo]-etanolo]-dwuaminy o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $-(CH_2)_n-$, w którym n jest liczbą całkowitą 0—8, albo grupę o wzorze 10, w którym m oznacza 1 lub 2 oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Według wynalazku nowe związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami wytwarza się w ten sposób, że w związkach o wzorze 2, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza rodnik metylowy, etylowy lub benzylowy, rozszczepia się grupy eterowe przeprowadzając je w grupy hydroksylowe i otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

W przypadku, gdy A w związkach o ogólnym wzorze 1 oznacza łańcuch alkilenowy, to zawiera on korzystnie 2—6 atomów węgla, zwłaszcza 4 atomy węgla. Jeżeli A w związkach o ogólnym wzorze 1 oznacza łańcuch dwualkilenofenilenowy, to grupy alkilenowe w nim oznaczają korzystnie grupy metylenowe.

Sposób według wynalazku można prowadzić metodami zwykle stosowanymi do rozszczepiania grup eterowych. Można na przykład związki o ogólnym wzorze 2 poddawać reakcji z kwasami Lewisa, na przykład z trójbromkiem boru lub chlorkiem glinowym, w rozpuszczalniku organicznym, obojętnym w warunkach reakcji, takim jak chlo-

2

rowcowane węglowodory, na przykład chlorek metylenu lub czterochlorek węgla lub węglowodory aromatyczne, na przykład toluen lub benzen, w temperaturze -80 do $+70^\circ\text{C}$, albo związki o ogólnym wzorze 2 poddaje się krótkotrwałemu działaniu mocnych kwasów mineralnych, takich jak kwas bromowodorowy lub jodowodorowy, ewentualnie w podwyższonej temperaturze, na przykład około 20 — 100°C , lub na związki o ogólnym wzorze 2 działa się w podwyższonej temperaturze chłorowodorkami, bromowodorkami lub jodowodorkami organicznych zasad, takich jak anilina lub pirydyna.

Związki o ogólnym wzorze 1 można wydzielać z mieszaniny reakcyjnej i oczyszczać w znany sposób, wolne zasady można przeprowadzić w znany sposób w sole addycyjne z kwasami i odwrotnie z soli addycyjnych z kwasami można wydzielać wolne zasady.

Związki wyjściowe można otrzymać na przykład w sposób następujący:

a) związki o wzorze 2 można otrzymać na przykład przez redukcję związków o wzorze 3, w którym R_1 i A mają wyżej podane znaczenie, za pomocą ewentualnie kompleksowych wodoroków metali. Odpowiednimi wodorokami metali są na przykład ewentualnie kompleksowe wodoroki glinu i innego metalu takie, jak wodorek litowoglinowy, wodorek glinowy, wodorek dwuizobutylo-glinowy, wodorek trójjalkoksylitowo-glinowy, bis-(2-me-

toksytoksy)-glinian dwuwodorosodowy, boroetan albo borowodorek litowy. Redukcję można prowadzić na przykład w rozpuszczalnikach obojętnych w warunkach reakcji, takich jak etery, na przykład eter etylowy, czterowodorofuran, dioksan lub dwumetoksyetan, korzystnie w temperaturze od temperatury pokojowej do około 100°C. Czas reakcji wynosi korzystnie 1/2–5 godzin.

b) Związki o wzorze 2a, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a R_1^I oznacza rodnik metylowy lub etylowy, można wytwarzać na przykład drogą redukcji związków o wzorze 4, w którym R_1^I i A mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, za pomocą ewentualnie kompleksowych wodorotlenków metali, na przykład w warunkach reakcji opisanych dla wariantu a').

c) Związki o wzorze 3 można otrzymywać na przykład drogą reakcji związków o wzorze 5, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, ze związkami o wzorze 10, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru lub bromu. Reakcję można prowadzić za pomocą metod zwykle stosowanych do wytwarzania amidów kwasowych. Reakcja może przebiegać na przykład w obecności organicznego rozpuszczalnika, obojętnego w warunkach reakcji takiego, jak chlorowane węglowodory, na przykład chloroform lub chlorek metylenu, alifatyczne ketony, na przykład aceton lub metyloetyloketon albo dwumetyloformamid, korzystnie w obecności zasadowego środka kondensującego, takiego jak węglany metali alkalicznych, na przykład węglan sodowy lub potasowy albo zasada organiczna, na przykład trójetylamina w temperaturze około 0–50°.

d) Związki o wzorze 4 można otrzymywać na przykład przez katalityczne uwodornianie związków o wzorze 7, w którym R_1^I , R_3 i A mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza grupę benzylową. Proces uwodorniania zgodnie z wariantem d) można prowadzić na przykład w obecności katalizatora, korzystnie katalizatora palladowego, w rozpuszczalnikach obojętnych w warunkach reakcji takich, jak octan etylowy, niższe alkanole, na przykład metanol lub etanol, ewentualnie z dodatkiem kwasu, takiego jak kwas solny, kwas octowy i inne, w temperaturze 20–100°C i pod ciśnieniem wodoru 1–200 atmosfer.

e) Związki o wzorze 7 można wytwarzać na przykład drogą reakcji związków o wzorze 8, w którym R_1^I , R_3 i X mają wyżej podane znaczenie, ze związkami o wzorze 9, w którym R_2 i A mają wyżej podane znaczenie. Reakcję można prowadzić na przykład w rozpuszczalnikach obojętnych w warunkach reakcji, na przykład w węglowodorach aromatycznych, takich jak toluen lub benzen, w cyklicznych eterach, takich jak dioksan, w chlorowanych węglowodorach, takich jak chloroform, w dwumetyloformamidzie lub w alifatycznych ketonach, takich jak aceton lub metyloetyloketon, korzystnie w obecności zasadowego środka kondensującego, na przykład węglanu metalu alkalicznego, takiego jak węglan sodowy lub potasowy lub zasady organicznej, takiej jak trójetylamina lub pirydyna, w temperaturze około 50–150°,

w ciągu 1–10 godzin. Reakcja może przebiegać jednak również bez rozpuszczalnika w stopie, w temperaturze około 80–200°, w ciągu 1/2–5 godzin.

5 Związki o wzorze 1 oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami nie były dotychczas opisane. Wykazują one interesujące właściwości farmakodynamiczne i dlatego można je stosować jako środki lecznicze. Jak wykazały badania na zwierzętach, posiadają one zwłaszcza działanie bronchospazmolityczne. U kotów, w dawkach około 0,0002–0,1 mg/kg wstrzykniętych dożylnie, hamują wywołany przez histaminę skurcz oskrzeli.

10 Ze względu na ich działanie bronchospazmolityczne można stosować związki o wzorze 1 do leczenia przewlekłych chorób dróg oddechowych takich, jak skurcz oskrzeli, na przykład astma oskrzelowa (Asthma bronchiale). Stosowane dawki zmieniają się zależnie od rodzaju substancji, sposobu podawania i lezonego stanu. Ogólnie jednak uzyskuje się zadowalające wyniki u zwierząt doświadczalnych przy dawkach podawanych doustnie 0,05–0,15 mg/kg ciężaru ciała. Dawki te można podawać w razie potrzeby w dwóch lub trzech częściach albo także w postaci o przedłużonym działaniu. Dla większych ssaków dawka dzienna wynosi około 2–10 mg. Dawki częściowe do stosowania doustnego zawierają 0,5–5 mg związków o wzorze 1 obok stałych lub ciekłych nośników.

25 Do inhalacji stosuje się ciecz do rozpylania, które zawierają około 1% związków o wzorze 1 obok odpowiedniego nośnika. Szczególnie skutecznym związkiem okazała się na przykład N,N'-bis [2-(4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo)-(2-hydroksyetylo)]-sześciometylenodwuamina.

30 Związki o wzorze 1 lub ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami można podawać same lub pod postacią odpowiedniej formy leku z farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi. Jeżeli sposób wytwarzania związków wyjściowych nie został opisany, to znaczy, że związki te są znane albo można je wytwarzać w znany sposób lub analogicznie do opisanych tu lub analogicznie do znanych sposobów.

40 W następujących przykładach, bliżej wyjaśniających wynalazek, ale nie ograniczających jego zakresu, wszystkie dane temperaturowe podane są w stopniach Celsjusza.

50 **Przykład I.** N,N'-bis-[2-hydroksy-2/-4-hydroksy-3-hydroksymetylofenilo/-etylo]-sześciometylenodwuamina

55 13,0 g N,N'-bis-[2-hydroksy-2/-3-hydroksymetylo-4-metoksyfenilo/-etylo]-sześciometylenodwuaminy rozpuszcza się w 150 ml chlorku metylenu i chłodzi do temperatury –75°. Następnie 15 g trójbromku borowego pod postacią 1 m roztworu w chlorku metylenu wkrapla się przy stałym mieszaniu powoli, aby temperatura nie wzrosła powyżej –70°. Następnie temperatura mieszaniny reakcyjnej powoli dochodzi do temperatury pokojowej. Po upływie 5 godzin oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość ogrzewa ze 100 ml eta-

nolu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po oddestylowaniu etanolu pozostałość rozpuszcza się w 100 ml wody i dodaje amoniaku do wartości pH = 8—9. Powoli wydziela się związek wymieniony w tytule. Po odsączeniu i wysuszeniu przekształca się go z mieszaniny etanol/eter naftowy. Temperatura topnienia produktu wynosi 144—146°. Związek wyjściowy można otrzymać w następujący sposób:

a) 57,2 g bromku 3- karbometoksy-4-metoksyfenacylu i 54,0 g N,N'-dwubenzylsześciometylenodwuaminy w 250 ml metyloetyloketonu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się w kąpeli lodowej, odsącza i odparowuje przesącz. Otrzymaną jako pozostałość w postaci oleju N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-/3-karbometoksy-4-metoksyfenacylo/-sześciometylenodwuaminę przerabia się dalej bez oczyszczania.

b) 58,3 g opisanego powyżej produktu w 1500 ml czterowodorofuranu redukuje się za pomocą 12,0 g wodoru glinowo-litowego ogrzewając w ciągu 2 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie rozkłada się małą ilością wody, odsącza i pozostałość na sączku rozpuszcza w 2m roztworze kwasu solnego. Dodaje się kwaśnego węgla potasowego do wartości pH = 8—9 i powstałą breję ekstrahuje się wyczerpująco izobutanolem. Połączone ekstrakty czterowodorofuranowe i izobutanolowe suszy się siarczanem sodowym i odparowuje. Jako pozostałość otrzymuje się N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/3-hydroksymetylo-4-metoksyfenylo/-etylo]-N,N'-dwubenzylsześciometylenodwuaminę pod postacią prawie bezbarwnej żywicy, którą można bezpośrednio przerabiać dalej.

c) 30 g opisanego wyżej produktu rozpuszcza się w 150 ml etanolu i po dodaniu 1,0 g palladu osadzonego na węglu uwodornia się w temperaturze 50° i pod ciśnieniem wodoru 4 atm do zakończenia pochłaniania wodoru. Następnie odsącza się katalizator, a przesącz odparowuje się, otrzymując N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/3-hydroksymetylo-4-metoksyfenylo/-etylo]-sześciometylenodwuaminę pod postacią bezbarwnej żywicy, którą można bezpośrednio przerabiać dalej.

Przykład II. N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-etylo]-2,2'-/o-fenyleno/-bis-/etyloamino/

N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/3-hydroksymetylo-4-metoksyfenylo/-etylo]-2,2'-/o-fenyleno/-bis-/etyloaminę poddaje się reakcji według przykładu I. Temperatura topnienia związku wymienionego w tytule po przekształceniu z octanu etylowego wynosi 67—70°.

Związek wyjściowy można otrzymać w następujący sposób:

a) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-/3-karbometoksy-4-metoksyfenacylo/-2,2'-/o-fenyleno/-bis-/etyloaminę wytwarza się w sposób analogiczny, jak w przykładzie Ia. Surowy produkt przerabia się bezpośrednio dalej.

b) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/4-metoksy-3-hydroksymetylofenylo/-etylo]-2,2'-/o-fenyleno/-bis-/etyloaminę wytwarza się w sposób

analogiczny, jak w przykładzie Ib). Surowy produkt przerabia się bezpośrednio dalej.

c) N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/3-hydroksymetylo-4-metoksyfenylo/-etylo]-2,2'-/o-fenyleno/-bis-/etyloaminę wytwarza się w sposób analogiczny, jak w przykładzie Ic. Surowy produkt przerabia się bezpośrednio dalej.

Przykład III. N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/4-hydroksy-3-hydroksymetylofenylo/-etylo]-2,2'-/p-fenyleno/-bis-/etyloamina/

N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/3-hydroksymetylo-4-metoksyfenylo/-etylo]-2,2'-/p-fenyleno/-bis-/etyloaminę poddaje się reakcji według przykładu I. Temperatura topnienia związku wymienionego w tytule wynosi 152—154°.

Związek wyjściowy można otrzymać w następujący sposób:

a) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis-/3-karbometoksy-4-metoksyfenacylo/-2,2'-/p-fenyleno/-bis-/etyloaminę wytwarza się w sposób analogiczny, jak w przykładzie Ia. Surowy produkt przerabia się bezpośrednio dalej.

b) N,N'-dwubenzyl-N,N'-bis[2-hydroksy-2-/4-metoksy-3-hydroksymetylofenylo/-etylo]-2,2'-/p-fenyleno/-bis-/etyloaminę wytwarza się w sposób analogiczny, jak w przykładzie Ib). Surowy produkt przerabia się bezpośrednio dalej.

c) N,N'-bis-[2-hydroksy-2-/3-hydroksymetylo-4-metoksyfenylo/-etylo]-2,2'-/p-fenyleno/-bis-/etyloaminę wytwarza się w sposób analogiczny, jak w przykładzie Ic). Surowy produkt przerabia się bezpośrednio dalej.

Zastrzeżenia patentowe

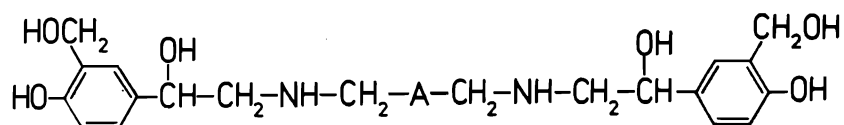
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych bis-[/4 - hydroksy - 3 - hydroksymetylofenylo/-etanolo/-dwuaminy o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 10, w którym m oznacza 1 lub 2, a obydwa podstawniki w pierścieniu fenylowym znajdują się w stosunku do siebie w położeniu para, **znamienny tym**, że w związkach o wzorze 2, w którym A ma znaczenie wyżej podane, a R₁ oznacza rodnik metylowy, etylowy lub benzylowy, rozszczepia się grupy eterowe, przeprowadzając je w grupy hydroksylowe i otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych bis-[/4 - hydroksy - 3 - hydroksymetylofenylo/-etanolo/-dwuaminy o wzorze 1, w którym A oznacza bezpośrednie wiązanie lub łańcuch alkilenowy o 1—8 atomach węgla, **znamienny tym**, że w związkach o wzorze 2, w którym A ma znaczenie wyżej podane, a R₁ ma znaczenie podane w zastrz. 1, rozszczepia się grupy eterowe, przeprowadzając je w grupy hydroksylowe, a otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

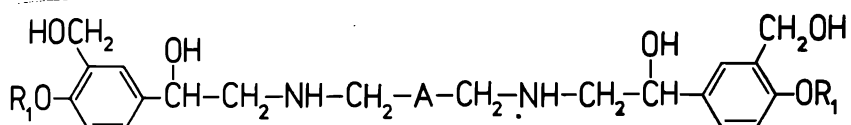
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych bis-[/4 - hydroksy - 3 - hydroksymetylofenylo/-etanolo/-dwuaminy o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 10, w którym m oznacza 1 lub 2, a obydwa podstawniki w pierścieniu fenylowym

znajdują się w stosunku do siebie w położeniu orto lub meta, **znamienny tym**, że w związkach o wzorze 2, w którym A ma znaczenie wyżej podane, a R_1 ma znaczenie podane w zastrz. 1,

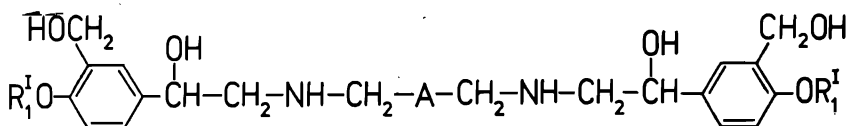
rozszczepia się grupy eterowe, przeprowadzając je w grupy hydroksylowe i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.



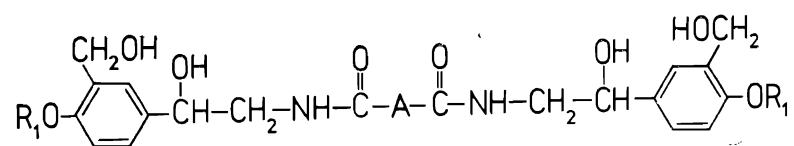
WZÓR 1



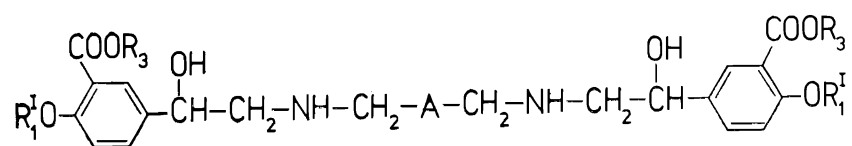
WZÓR 2



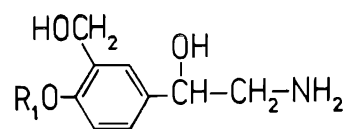
WZÓR 2a



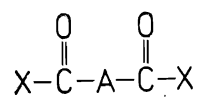
WZÓR 3



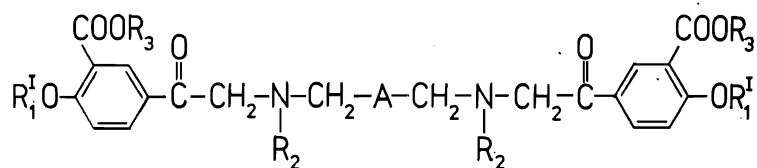
WZÓR 4



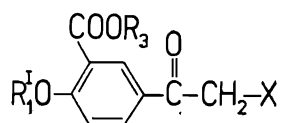
WZÓR 5



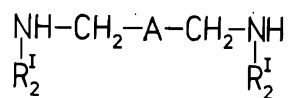
WZÓR 6



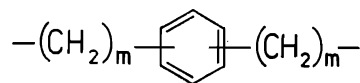
WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10