

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 61769

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 q, 1/02

Zgłoszono: 09.V.1967 (P 120 466).

Pierwszeństwo: 10.V.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C 07 c, 91/14

Opublikowano: 20.I.1971

UKD

Współtwórcy wynalazku: Johannes Keck, Friedrich Wilhelm Koss, Eckhard Schraven, Gerwin Beisenherz

Właściciel patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych hydroksycykloheksyloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych hydroksycykloheksyloamin, o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Z opisu patentowego nr 49230 znane jest wytwarzanie dwuchlorowcoaminobenzyloamin przez chlorowanie lub bromowanie benzyloamin lub przez reakcję halogenków dwuchlorowcoacyloaminobenzyloamin z aminami i następujące po tym odszczepienie w produkcie reakcji reszty acylowej albo przez redukcję, korzystnie katalityczną dwuchlorowconitrobenzyloamin. W ten sposób wytwarza się między innymi również pochodne cykloheksyloamin.

Stwierdzono, że w podobny sposób można wytwarzać grupę nowych benzyloamin, różniących się od benzyloamin opisanych w opisie patentowym nr 49230 tym, że benzyloaminy otrzymywane sposobem według wynalazku podstawione są w reszcie cykloheksyloaminowej grupą hydroksylową. Wolne zasady wytwarzane sposobem według wynalazku w przeciwieństwie do zasad otrzymywanych według patentu nr 49230 odznaczają się bardzo dobrą rozpuszczalnością w wodzie, co ma wielkie znaczenie w terapeutycznym ich zastosowaniu.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związków o wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R₁ oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, a R₂ — atom wodoru lub rodnik metylowy, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi i organicznymi kwasami.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się przez bromowanie lub chlorowanie w pier-

2

ścienu hydroksycykloheksyloamin o wzorze 2, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w środowisku lodowatego kwasu octowego albo w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, na przykład w chlorowcowęglowodorze, w temperaturze 20—100°C, zwłaszcza w temperaturze pokojowej, ewentualnie w obecności katalizatora, takiego, jak np. żelazo. Na mol hydroksycykloheksyloaminy wprowadza się co najmniej 2 mole chlorowca. Uzyskane chlorowcowodorki wyodrębnia się i oczyszcza przez przekrystalizowanie. Oczyszcza się je także w znany sposób poprzez ich zasady, które potem przeprowadza się ewentualnie za pomocą innych kwasów w ich fizjologicznie dopuszczalne sole. W powyższy sposób otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom chloru lub bromu.

Związki o wzorze 1 wytwarza się również przez reakcję hydroksycykloheksyloaminy o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, z halogenkiem jedno- lub dwuacyloamino-chlorowcobenzylu o wzorze ogólnym 4, w którym Hal i R₁ mają wyżej podane znaczenia, R₃ oznacza alifatyczną albo aromatyczną niższą grupę acylową, a R₄ — atom wodoru albo alifatyczną lub aromatyczną niższą grupę acylową i następne odszczepianie grup acylowych.

Reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego chlorowcowodór, takiego jak nieorganiczna lub trzeciorzędowa organiczna zasada, albo też nadmiar aminy o wzorze 3, przy czym na mol składników reakcji stosuje się nadmiar co najmniej 1 mola aminy. Reakcję pro-

wadzi się korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, na przykład w obecności czterochlorku węgla, chloroformu, etanolu, benzenu albo toluenu, w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika. Jeśli stosuje się nadmiar aminy o wzorze 3 albo trzeciorzędowej zasady organicznej jako środka wiążącego chlorowcowodór, związki te mogą równocześnie służyć jako rozpuszczalnik.

Odacylowanie prowadzi się w znany sposób, przeważnie przez ogrzewanie związku acylowanego przy atomie azotu z rozcieńczonymi kwasami mineralnymi albo rozcieńczonymi zasadami nieorganicznymi.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się również przez redukcję hydroksycykloheksyloamin o wzorze ogólnym 5, w którym Hal, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w znany sposób, korzystnie na drodze katalitycznej, np. przez redukcję wodorem w obecności szlachetnego metalu takiego jak platyna albo pallad jako katalizatora, w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak metanol, etanol, czterowodorofuran albo dioksan. Redukcję prowadzi się również za pomocą mieszaniny wodzianu hydrazyny i niklu Raney'a, korzystnie w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak metanol. Związki o wzorze 5 redukuje się także wodorem in statu nascendi, uzyskiwanym na przykład w reakcji żelaza, cynku albo cyny z kwasem mineralnym.

Związki o wzorze 1 wytwarza się także przez redukcję hydroksycykloheksyloamidów o wzorze ogólnym 6, w którym Hal, R₁, R₂ mają wyżej podane znaczenie, za pomocą kompleksowych wodorków metali. Najlepsze wydajności uzyskuje się stosując wodorek litowo-glinowy. Redukcję prowadzi się w środowisku obojętnego bezwodnego rozpuszczalnika, korzystnie w czterowodorofuranie albo w eterze, korzystnie w podwyższonej temperaturze, np. w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Obróbkę mieszaniny reakcyjnej prowadzi się w znany sposób. Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorach 2 do 6 są znane z literatury albo otrzymuje się je metodami znanymi z literatury. Tak np. hydroksycykloheksyloaminy o wzorze 2 otrzymuje się ze znanych halogenków nitrobenzylu przez reakcję z odpowiednią hydroksycykloheksyloaminą o wzorze 3 i następną redukcję grupy nitrowej. Hydroksycykloheksyloaminy o wzorze 3, otrzymuje się np. przez uwodornienie odpowiednich aminofenoli, rozdzielenie uzyskanej przy tym mieszaniny izomerów cis-trans i ewentualne metylowanie; o-hydroksycykloheksyloaminy otrzymuje się z tlenku cykloheksenu.

Halogenki dwuacyloaminochlorowcobenzyli o wzorze 4 otrzymuje się zwłaszcza z 2- lub 2-dwuacyloaminochlorowcotoluenów, przez reakcję z imidem kwasu bromobursztynowego. W podobny sposób otrzymuje się hydroksycykloheksyloaminy o wzorze 5 przez bromowanie 2- lub 4-nitrochlorowcotoluenów za pomocą imidu kwasu bromobursztynowego i reakcję utworzonego bromku nitrochlorowcobenzyli z odpowiednią aminą o wzorze 3.

Hydroksycykloheksyloamidy o wzorze 6 wytwarza się np. przez chlorowcowanie w pierścieniu odpowiednich aminobenzamidów, które otrzymuje się w znany sposób.

Otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w fizjologicznie dopuszczalne sole z nieor-

ganicznymi albo organicznymi kwasami takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas mlekowy, kwas cytrynowy, kwas winowy, albo kwas maleinowy. Addycyjne sole z kwasami są rozpuszczalne w wodzie, praktyczne zastosowanie znajdują przede wszystkim sole o jednym albo dwóch równoważnikach danego kwasu.

Jeśli powstają racematy, ewentualnie rozkłada się je na optyczne antypody w znany sposób, np. za pomocą optycznie czynnych kwasów, przez frakcjonowaną krystalizację; jeżeli powstają mieszaniny izomerów geometrycznych, ewentualnie rozdziela się je np. metodami chromatograficznymi.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki mają cenne właściwości farmakologiczne, wpływają one szczególnie na obwodowe czynności oddechowe i wykazują obok działania przeciwgorączkowego, czynność sekretolityczną i łagodzącą kaszel przy bardzo małej toksyczności. Związki te są dobrze rozpuszczalne w wodzie. Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. N-(trans-p-hydroksycykloheksylo)-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-amina.

6,5 g N-(trans-p-hydroksycykloheksylo)-(2-aminobenzyl)-aminy rozpuszcza się w 80 cm³ kwasu octowego lodowatego i 20 cm³ wody i zadaje się, mieszając w temperaturze pokojowej, po kropki 9,6 g bromu. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskanym za pomocą pompy wodnej strumieniowej. Pozostałość rozpuszcza się w 2n amoniaku, kilkakrotnie ekstrahuje chloroformem, fazę organiczną suszy i zateża. Surową zasadę oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym chloroformem i kwasem octowym i wytrąca N-(trans-p-hydroksycykloheksylo)-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-aminę jako chlorowodorek z mieszaniny etanolu z eterem, stężonym kwasem solnym. Przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu z eterem. Temperatura topnienia 233—234,5°C (z rozkładem).

Przykład II. N-(trans-o-hydroksycykloheksylo)-N-metylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-amina.

11,3 g bromku 2-dwuacetyloamino-3,5-dwubromobenzylu, rozpuszczonego w 200 cm³ czterochlorku węgla, zadaje się 2,7 g trójetiloaminy i 3,4 g trans-p-metyloaminocykloheksanolu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu odsadza się pod próżnią od wytrąconego bromowodoru trójetiloaminy, a przesącz zateża. Pozostałość rozpuszcza się w 40 cm³ etanolu i 21 cm³ stężonego kwasu solnego i ogrzewa do wrzenia w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie zateża się, alkalizuje rozcieńczonym amoniakiem i kilkakrotnie ekstrahuje chloroformem.

Organiczny roztwór suszy się i zateża. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości etanolu i zakwasza stężonym kwasem solnym. Po dodaniu małej ilości eteru wykrystalizowuje N-(trans-p-hydroksycykloheksylo)-N-metylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-amina jako chlorowodorek, który przekrystalizowuje się z etanolu z eterem. Temperatura topnienia 216,5—217,5°C (z rozkładem).

Przykład III. N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-(4-amino-2-chlorobenzyl)-amina.

11 g chlorowodoru N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-(2-chloro-4-nitrobenzyl)-aminy rozpuszcza się w 150 cm³ metanolu i 20 cm³ wody, zadaje 0,1 g dwutlenku platyny i redukuje w temperaturze pokojowej wodorem

pod ciśnieniem 5 atm. Katalizator odsącza się, a przesącz rozcieńcza małą ilością eteru. Wytrąca się przy tym N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-(4-amino-2-chlorobenzyl)-amina jako chlorowoderek, który przekształca się z metanolu. Temperatura topnienia 208—209°C (z rozkładem).

Przykład IV. N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-(2-amino-5-bromobenzyl)-amina.

38 g wodoru litowoglinowego zadaje się w 3 litrach absolutnego czterowodorofuranu, mieszając w temperaturze pokojowej powoli, roztworem 122 g 2-amino-5-bromo-N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-benzamidu w 0,5 litra absolutnego czterowodorofuranu. Następnie mieszaninę ogrzewa się do wrzenia mieszając w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, rozkłada się nadmiar wodoru litowo-glinowego octanem etylu, wodą i 5n wodorotlenkiem sodowym, odsącza od szlamu wodorotlenku i zateża organiczną fazę do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie, przy czym najpierw wypada jeszcze trochę wyjściowego amidu. Przy dalszym rozcieńczaniu przesącza benzenem krystalizuje N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-(2-amino-5-bromobenzyl)-amina, którą przekształca się z benzenu. Temperatura topnienia 141—142°C.

Przykład V. N-(trans-m-hydroksycykloheksylo)-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-aminę otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I przez bromowanie N-(trans-m-hydroksycykloheksylo)-(2-aminobenzyl)-aminy. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 190—192° (z rozkładem).

Przykład VI. N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-aminę otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I przez bromowanie N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-(2-aminobenzyl)-aminy. Temperatura topnienia chlorowodoru 200—202,5°C.

Przykład VII. N-(trans-m-hydroksycykloheksylo)-N-metylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-aminę otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie II z bromku 2-dwuacetyloamino-3,5-dwubromobenzylu i trans-m-metyloaminocykloheksanolu. Temperatura topnienia chlorowodoru 206,5—208,5°C (z rozkładem).

Przykład VIII. N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-N-metylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-aminę otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie II z bromku 2-dwuacetyloamino-3,5-dwubromobenzylu i cis-m-metyloaminocykloheksanolu. Temperatura topnienia chlorowodoru 207—208°C (z rozkładem).

Przykład IX. N-(trans-o-hydroksycykloheksylo)-N-metylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-aminę otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie II z bromku 2-dwuacetyloamino-3,5-dwubromobenzylu i trans-o-metyloaminocykloheksanolu. Temperatura topnienia chlorowodoru 159—161°C.

Przykład X. N-(cis-p-hydroksycykloheksylo)-N-metylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-aminę otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie II z bromku 2-dwuacetyloamino-3,5-dwubromobenzylu i cis-p-metyloaminocykloheksanolu. Temperatura topnienia chlorowodoru 208—210°C (z rozkładem).

Przykład XI. N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-(2-amino-4-chlorobenzyl)-aminę otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie IV przez redukcję 2-amino-4-chloro-N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-benzamid. Temperatura topnienia szczawianu 217,5—218,5° C (z rozkładem).

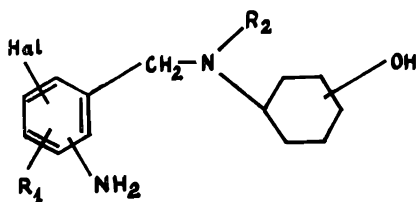
Przykład XII. N-(trans-p-hydroksycykloheksylo)-N-metylo-(2-amino-6-chlorobenzyl)-aminę otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie IV przez redukcję 2-amino-6-chloro-N-(trans-p-hydroksycykloheksylo)-N-metylo-benzamid. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 201—204°C (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

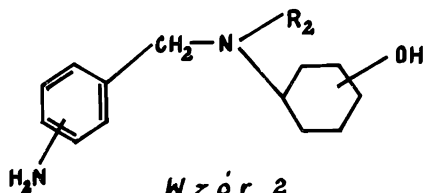
1. Sposób wytwarzania nowych hydroksycykloheksyloamin o wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R₁ atom wodoru, chloru albo bromu, a R₂ atom wodoru albo grupę metylową, **znamienny tym**, że hydroksycykloheksyloaminę o wzorze 2, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, chlorowcuje się w pierścieniu, w środowisku organicznego rozpuszczalnika za pomocą chloru albo bromu stosując na 1 mol hydroksycykloheksyloaminy co najmniej 2 mole chlorowca i uzyskane sole kwasów chlorowcowodorowych ewentualnie przeprowadza się znanymi metodami w wolne zasady, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom chloru lub bromu albo hydroksycykloheksyloaminę o wzorze 3, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halogenkiem jedno- lub dwuacyloaminochlorowcobenzylu o wzorze 4, w którym Hal i R₁ mają znaczenie podane na wstępie, R₃ oznacza alifatyczną albo aromatyczną niższą grupę acylową, a R₄ atom wodoru albo alifatyczną lub aromatyczną niższą grupę acylową, w obecności środka wiążącego chlorowcowodór, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, korzystnie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, po czym otrzymany związek poddaje się w znany sposób odacylowaniu, albo hydroksycykloheksyloaminę o wzorze 5, w którym Hal, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, redukuje się korzystnie wodorem w obecności katalizatora i w środowisku rozpuszczalnika albo hydroksycykloheksyloamid o wzorze 6, w którym Hal, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, redukuje się za pomocą kompleksowych wodorów metali w środowisku obojętnego bezwodnego rozpuszczalnika, po czym otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi albo organicznymi.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek wiążący chlorowcowodór i równocześnie jako rozpuszczalnik stosuje się nadmiar hydroksycykloheksyloaminy o wzorze 3.

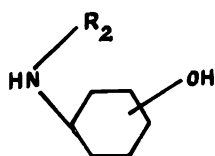
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że odacylowanie prowadzi się drogą ogrzewania związku acylowanego przy atomie azotu z rozcieńczonymi kwasami mineralnymi albo rozcieńczonymi zasadami nieorganicznymi.



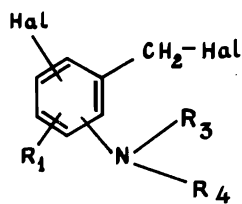
Wzór 1



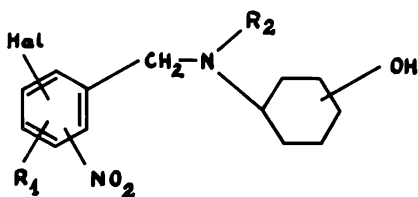
Wzór 2



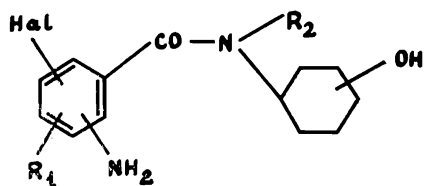
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6