

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91 886

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.10.73 (P. 176 689)

Pierwszeństwo: 23.10.72 dla zastrz. nr 5-7
26.04.73 dla zastrz. nr 8-10
17.09.73 dla zastrz. nr 1-4

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



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 morfolinokarbonylometylową, z wyjątkiem grupy 2-hydroksypropylowej, ewentualnie podstawioną 1-3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 3-5 atomach węgla lub grupę o wzorze 4, przy czym R_3 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, n oznacza liczbę 0, 1 lub 2, 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 albo również atom wodoru, o ile 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 opisu patentowego RFN DOS nr 2118 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-trójchloro-benzyloamina, N-metylo-2-hydroksy-3,5,6-trójchloro-benzyloamina, N-etylo-2-hydroksy-3,5,6-trójchloro-benzyloamina, N-/2-hydroksy-3,5,6-trójchloro-benzylo-/morfolina i N,N-dwuetylo-2-hydroksy-3,5,6-trójchloro-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 środka powierzchniowoczynnego lub czynnika przeciwniedodmowego pęcherzyków płucnych, działanie sekretolityczne i uspokajające kaszel.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję aldehydu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , Hal i 1 mają wyżej podane znaczenie, z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, względnie z odpowiednim formamidem, w obecności kwasu mrówkowego.

Redukcyjne aminowanie prowadzi się zwłaszcza w temperaturze 50–250°C ewentualnie w rozpuszczalniku i ewentualnie z jednoczesnym oddestylowaniem utworzonej wody. Szczególnie korzystne jest jednak, gdy w reakcji stosowana amina o wzorze ogólnym 3 i/lub kwas mrówkowy jednocześnie służą jako rozpuszczalnik. Jeżeli R_4 w związku o wzorze ogólnym 3 oznacza atom wodoru, wówczas otrzymaną mieszaninę reakcyjną po reakcji ogrzewa się z rozcieńczonym kwasem, takim jak 2n kwas solny, pod chłodnicą zwrotną.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze 2 i 3 są częściowo znane z literatury lub można je znanymi z literatury metodami wytwarzać.

Aldehydy o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się np. przez chlorowanie odpowiednich benzaldehydów.

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

Jak już wyżej wspomniano, nowe związki wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, oprócz zwiększonego działania na wytwarzanie czynnika powierzchniowoczynnego lub czynnika przeciwniedodmowego pęcherzyków płucnych, posiadają działanie sekretolityczne i uspokajające kaszel.

Tytułem przykładu poddano następujące związki badaniom na ich biologiczną aktywność.

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-/dwohydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksy-benzyloaminy,

H = chlorowoderek 3,5-dwuchloro-N-/dwohydroksy-III-rzęd.butylo/-4-hydroksy-benzyloaminy i

I = chlorowoderek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-III-rzęd.pentylo-benzyloamina.

1. Działanie usmierzające kaszel

Badaniom poddano grupy szczurów białych, składające się z 10 sztuk. Każdemu szczurowi podano doustnie 50 mg/kg badanej substancji. Przez wymuszone wdychanie rozpylonego 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 (L941)/. Działanie krążeniowe badanej substancji oznaczano u kotów pod narkozą chloralozowo-uretanową, po dożylnym stosowaniu substancji (3 zwierzęta pro dosis).

Badania prowadzone 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 – 5000 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 związku o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzić ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami w zwykle stosowane postaci 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. Chlorowodorek N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-metylo-benzyloaminy

21 g aldehydu 3,5-dwubromo-salicylowego, 56,5 g N-metylo-cykloheksyloaminy i 23 g kwasu mrówkowego ogrzewa się przez 6 godzin do temperatury 70–80°C. Po oziębieniu wytrząsa się produkt reakcji z chloroformem i rozcieńczonym amoniakiem. Fazę chloroformową oddziela się i zatęża do sucha. Pozostałość chromatografuje się na 800 g żelu krzemionkowego, elując układem ester octowy/chloroform (1 : 1). Po 0,5 litra przedgonu zbiera się następne 0,5 litra i zatęża do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml etanolu i zakwasza etanolem w roztworze kwasu solnego. Krystalizuje przy tym chlorowodorek N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-metylo-benzyloaminy, o temperaturze topnienia 189–191°C (rozkład).

Przykład II. Chlorowodorek 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo-/N-metylo-benzyloaminy

Wytwarza się z aldehydu 3,5-dwubromo-salicylowego, trans-4-metylo-aminocykloheksanolu i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodoru: 120°C (rozkład).

Przykład III. 5-bromo-N-cykloheksylo-2-hydroksy-N-metylo-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 5-bromo-salicylowego, N-metylo-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 194–197°C.

Przykład IV. N-etylo-5-bromo-N-cykloheksylo-2-hydroksy-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 5-bromo-salicylowego, N-etylo-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 175–178°C.

Przykład V. N-etylo-5-bromo-2-hydroksy-N/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 5-bromo-salicylowego, trans-4-etyloamino-cykloheksanolu i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 190–193°C (rozkład).

Przykład VI. 5-bromo-cykloheksylo-2-hydroksy-N-propylo-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 5-bromo-salicylowego, N-propylo-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 166–169°C (rozkład).

Przykład VII. 5-bromo-N-cykloheksylo-2-hydroksy-N-izopropylo-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 5-bromo-salicylowego, N-izopropylocykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia: 90–93°C.

Przykład VIII. 5-chloro-N-cykloheksylo-2-hydroksy-N-metylo-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 5-chloro-salicylowego, N-metylo-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 194–198°C.

Przykład IX. N-etylo-5-chloro-N-cykloheksylo-2-hydroksy-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 5-chloro-salicylowego, N-etylo-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 169–171°C.

Przykład X. 5-chloro-N-cykloheksylo-2-hydroksy-N-propylo-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 5-chloro-salicylowego, N-propylo-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 140–142°C.

Przykład XI. 5-chloro-N-cykloheksylo-2-hydroksy-N-izopropylo-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 5-chloro-salicylowego, N-izopropylo-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia: 85–88°C.

Przykład XII. 3,5-dwubromo-N-/dwuhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksy-benzyloamina

7 g aldehydu 3,5-dwubromo-salicylowego, 17,5 g dwuhydroksy-III-rzęd.butyloaminy i 7,7 g kwasu mrówkowego ogrzewa się przez 6 godzin do temperatury 70–80°C. Następnie zadaje się 2n amoniakiem, wytrząsa silnie i odciaga osad. Pozostałość rozpuszcza się w absolutnym etanolu, zakwasza etanolemowym roztworem kwasu solnego i zadaje eterem, powodując krystalizację. Po przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu/eteru chlorowodorek 3,5-dwubromo-N-/dwuhydroksy-III-rzęd.butylo/-2-hydroksy-benzyloaminy topnieje w temperaturze 187–189°C.

Przykład XIII. N-III-rzęd.butylo-3,5-dwubromo-2-hydroksy-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 3,5-dwubromo-salicylowego, III-rzęd.butyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie XII. Temperatura topnienia chlorowodorku: 216–220°C (rozkład).

Przykład XIV. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-2-hydroksy-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 3,5-dwubromo-salicylowego, N-etylo-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 193–194°C (rozkład).

Przykład XV. N-etylo-N-cykloheksylo-3,5-dwubromo-4-hydroksy-benzyloamina

Wytwarza się z 3,5-dwubromo-4-hydroksy-benzaldehydu, N-etylo-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 180–181°C (rozkład).

Przykład XVI. 3,5-dwubromo-4-hydroksy-N-/cis-3-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina

Wytwarza się z 3,5-dwubromo-4-hydroksy-benzaldehydu, cis-3-hydroksy-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 216–218°C (rozkład).

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

Wytwarza się z aldehydu 3-bromo-salicylowego, trans-4-hydroksy-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 194–196°C (rozkład).

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

Wytwarza się z 3-bromo-5-chloro-4-hydroksy-benzaldehydu, N-metylocykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia: 136–138°C.

Przykład XIX. 3,5-dwubromo-2-hydroksy-N-/trans-4-hydroksy-cykloheksylo/-benzyloamina

Wytwarza się z aldehydu 3,5-dwubromo-salicylowego, trans-4-hydroksy-cykloheksyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodorku: 212–218°C (rozkład).

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

Wytwarza się z 3,5-dwuchloro-4-hydroksy-benzaldehydu, dwohydroksy-III-rzęd.butyloaminy i kwasu mrówkowego, analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia chlorowodoru: 166–169°C (rozkład).

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

Wytwarza się z aldehydu 3,5-dwubromo-salicylowego, III-rzęd.pentyloaminy i kwasu mrówkowego, 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 podstawioną 1–3 grupami hydroksylowymi rozgałęzioną grupę alkilową o 3–5 atomach węgla, grupę izopropylową, III-rzęd. grupę butylową lub III-rzęd. grupę pentyłową, 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 aldehyd o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , Hal i l mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, w obecności kwasu mrówkowego i otrzymany związek o wzorze 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 50–250°C.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że otrzymaną mieszaninę reakcyjną następnie ogrzewa się z rozcieńczonym kwasem.

5. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, l oznacza liczbę 1, R_1 oznacza atom wodoru lub bromu, R_2 oznacza grupę o wzorze 4, przy czym R_3 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę 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 i 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 oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że aldehyd o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , Hal i l mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, w obecności kwasu mrówkowego i otrzymaną mieszaninę reakcyjną następnie ogrzewa z kwasem, o ile R_4 oznacza atom wodoru i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

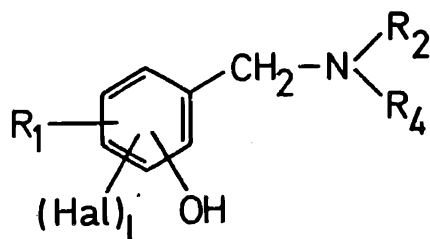
6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

7. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50–250°C.

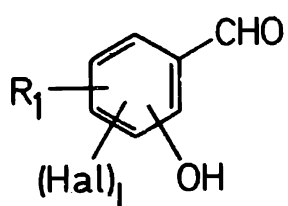
8. Sposób wytwarzania nowych benzyloamin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 oznacza atom wodoru lub bromu, R_2 oznacza grupę cykloheksylową, hydroksycykloheksylową lub morfolinokarbonylometylową, R_4 oznacza grupę metylową, etylową lub również atom wodoru, w przypadku gdy R_2 nie oznacza grupy cykloheksylowej i l oznacza liczbę 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 aldehyd o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , Hal i l mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie w obecności kwasu mrówkowego i otrzymaną mieszaninę reakcyjną ewentualnie ogrzewa z kwasem, w przypadku gdy R_4 oznacza atom wodoru i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

9. Sposób według zastrz. 8, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

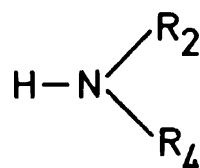
10. Sposób według zastrz. 8, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50–250°C.



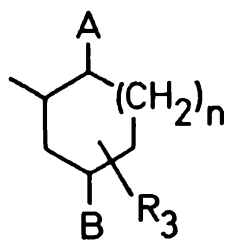
Wzór 1



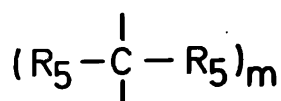
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5