

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

66032

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 25.XI.1967 (P 123 735)

Pierwszeństwo: 26.XI.1966 Węgry

Opublikowano: 30.XII.1972

Kl. 12o,20

MKP C07c 43/24

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jenő Körösi, Tibor Láng, István Patáky

Właściciel patentu: Egyesült Gyógyszer-és Tápszergyár, Budapeszt
(Węgry)

Sposób wytwarzania nowych 0,0' -dwupodstawionych pochodnych dwuizoeugenolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych 0,0'- dwupodstawionych pochodnych dwuizoeugenolu o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza niższą grupę dwualkiloaminową, piperydynową, morfolinową lub N'-podstawioną grupę piperazynową, zaś A stanowi prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy zawierający 2—4 atomów węgla oraz ich soli addycyjnych z kwasami, a także czwartorzędowych soli amoniowych tych związków.

Jako nowe 0,0'-dwupodstawione pochodne dwuizoeugenolu należy również rozumieć wszystkie jego enancjomery i diastereoizomery. Wymienione związki wykazują działanie farmakologiczne.

Sposobem według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie wytwarza się na drodze reakcji dwuizoeugenolu ze związkami o wzorze ogólnym R-A-X, w którym R i A mają uprzednio podane znaczenie, zaś X oznacza atom chlorowca, w obecności czynników wiążących kwasy, najkorzystniej wodorotlenków lub węglanów metali alkalicznych. Reakcję powyższą można przeprowadzić w rozpuszczalniku, najkorzystniej w niższym alkoholu lub jego mieszaninie z wodą. Najkorzystniejsza temperatura reakcji zawiera się w granicach 20—100°C. Otrzymane związki można ewentualnie przeprowadzić znanymi sposobami w sole addycyjne z kwasami lub w czwartorzędowe pochodne amoniowe.

2

W tym celu wolną zasadę poddaje się reakcji z odpowiednim kwasem organicznym lub nieorganicznym, takim, jak na przykład kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, winowy, mlekowy, octowy, p-toluenosulfonowy, migdałowy, salicylowy, cytrynowy lub innym dopuszczalnym z farmaceutycznego punktu widzenia. Reakcję najkorzystniej prowadzi się w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika umożliwiającego łatwe wyodrębnienie utworzonej soli. Dzięki obecności dwóch zasadowych atomów azotu w cząsteczce związku, możliwe jest powstawanie soli addycyjnej z jednym lub dwoma równoważnikami kwasu.

Czwartorzędowe pochodne amoniowe można wytworzyć przez reakcję wolnej zasady z halogenowymi pochodnymi alkilowymi, korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika.

Z drugiej strony, sole addycyjne lub czwartorzędowe pochodne amoniowe można przeprowadzić w wolną zasadę, przez rozpuszczenie soli w odpowiednim rozpuszczalniku, zobojętnienie roztworu za pomocą substancji o charakterze zasadowym, takiej jak wodorotlenek sodowy itp. i wyodrębnienie wolnej zasady, np. przez ekstrakcję lub innym sposobem.

Zarówno związki o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, jak i ich sole addycyjne z kwasami i czwartorzędowe pochodne amoniowe można stosować same lub przekształcić je w odpowiednie preparaty farmaceutyczne w połączeniach z innymi

mi związkami biologicznie czynnymi oraz ewentualnie z nośnikami, środkami wiążącymi, wypełniaczami, czynnikami powierzchniowo czynnymi, środkami smakowymi itp.

Nowe związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają cenne własności farmakologiczne. Wykazują spontaniczne działanie w podwyższaniu ciśnienia krwi oraz działanie spazmolityczne. I tak na przykład dwuchlorowodorek 0,0'-bis (γ -dwumetyloaminopropyl)-dwuizoeugenolu wywołuje u szczurów i świnek morskich efekt spazmolityczny o 40% silniejszy niż działanie papaweryny (chlorowodoru 1-/3,4-dwumetoksybenzylo-/6,7-dwumetoksyizochinoliny), natomiast w przeciwieństwie do niej nie powoduje zaburzeń krążenia krwi. W wyniku badań nad zatokowym odruchem ciśnienia krwi stwierdzono, że w pewnym zakresie dawek leku następuje wzrost ciśnienia.

Sposób według wynalazku zilustrowano kilkoma przykładami, podanymi poniżej.

Przykład I. Mieszaninę 16,4 g (0,05 mola) dwuizoeugenolu, 28,3 g (0,205 mola) węglanu potasowego rozpuszczonego w 50 ml wody, 18 g (0,104 mola) chlorowodoru chlorku β -dwuetyloaminoetylowego oraz 300 ml izopropanolu odparowuje się w ciągu 2 godzin na łaźni wodnej poprzez chłodnicę destylacyjną. Pozostałość wytrząsa się z mieszaniną złożoną z 150 ml benzenu i 50 ml wody, po czym warstwę benzenową wytrząsa się z mieszaniną 75 ml wody i 10 ml lodowatego kwasu octowego. W ten sposób zasadę przeprowadza się do fazy wodnej. Faza benzenowa staje się jasna. Z fazy wodnej wydziela się surową zasadę: 0,0-bis(β -dwuetyloaminoetylo)-dwuizoeugenol, którą w wyniku wytrząsania ze 100 ml benzenu przeprowadza się do roztworu w benzenie. Roztwór benzenowy osusza się za pomocą 10 g bezwodnego siarczanu sodowego. Następnie do roztworu dodaje się etanolowy roztwór 10 ml gazowego chlorowodoru, co powoduje wydzielanie się chlorowodoru w postaci oleju. Po oddestylowaniu benzenu została się surowy chlorowodorek w postaci bardzo higroskopijnych kryształów o temperaturze topnienia 160—165°C.

W wyniku przemycia izopropanolem, odsączenia i wysuszenia w eksykatorze próżniowym nad KOH, uzyskuje się 27,3 g czystego produktu w postaci bardzo higroskopijnych mikrokryształów o temperaturze topnienia (w zatopionej kapilarze) 168—170°C.

Wyniki analizy dla $C_{32}H_{52}Cl_2N_2O_4$ (ciężar cząsteczkowy 599,67):

Zawartość azotu — obliczona 4,67%
znaleziona 4,52%

Przykład II. 328 g (1 mol) dwuizoeugenolu i 115 g (2,05 mola) wodorotlenku potasowego rozpuszcza się w 2000 ml bezwodnego etanolu, po czym do roztworu tego wkradla się w ciągu 3 godzin 250 g (2,05 mola) świeżo przedestylowanego chlorku γ -dwumetyloaminopropylu przy jednoczesnym mieszaniu i ogrzewaniu roztworu do wrzenia. Po dalszych 30 minutach ogrzewania roztwór oziębia się i odsąca wytrącony KCl (128 g), który następnie przemycia się dwukrotnie bezwodnym etanolem (2×50 ml). Roztwór etanolowy odparowuje się pod

próżnią. Pozostałość (526 g) stanowi brunatny olej zawierający około 25 g KCl. Po ochłodzeniu chlorek potasowy wykryszalizowuje. Surową zasadę: 0,0-bis(γ -dwumetyloaminopropyl)-dwuizoeugenol rozpuszcza się w 1500 ml benzenu, przesącza i odparowuje. W ten sposób otrzymuje się 496 g oczyszczonej zasady o temperaturze topnienia (po przemyciu eterem naftowym) 111—113°C.

Wyniki analizy dla $C_{30}H_{46}N_2O_4$ (ciężar cząsteczkowy 498,68):

Zawartość azotu: obliczona 5,62%
znaleziona 5,88%

83 g uzyskanej zasady rozpuszcza się w 640 ml metanolu, po czym dodaje metanolu zawierającego chlorowodor, tak długo, aż pH roztworu osiągnie wartość 4. Następnie roztwór odparowuje się, a pozostałość przekryszalizowuje z 12-krotnej objętości izopropanolu. Uzyskuje się 65 g produktu w postaci bardzo drobnych higroskopijnych kryształów, barwy białej, o temperaturze topnienia 214,5—216°C. Kryształy te trudno było odsączyć; rozpuszczają się one łatwo w środowisku wodnym o pH = 6.

Wyniki analizy dla $C_{30}H_{46}Cl_2N_2O_4$ (ciężar cząsteczkowy 571,6):

Zawartość obliczona — azotu 4,90% chloru 12,40%
znaleziona 4,59% 12,55%
4,96% 12,38%

W ten sam sposób otrzymuje się sole kwasów: maleinowego (temperatura topnienia 158—160°C) i winowego (temperatura topnienia 178—181°C). Podane temperatury topnienia odnoszą się do produktów rekryszalizowanych z mieszaniny etanolu i acetonu.

Przykład III. 10,85 g (0,033 mola) dwuizoeugenolu, 2,87 g (0,0715 mola) wodorotlenku sodowego oraz 100 ml metanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 1 godziny. Następnie przez okres dalszych 30 minut wkradla się podczas wrzenia mieszaniny 11,5 g (0,0715 mola) chlorku γ -piperydynopropylowego rozpuszczonego w 20 ml metanolu i utrzymuje się tę temperaturę jeszcze przez 1 godzinę. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się, sączy i zateża. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 60 ml benzenu, sączy i całkowicie odparowuje. Następnie produkt odsysa się w temperaturze 100°C w próżni wynoszącej 5 mm Hg. Brunatny oleisty produkt w ilości 19 g rozpuszcza się w 50 ml metanolu, a następnie dodaje się porcję metanolu zawierającego odpowiednią, obliczoną ilość chlorowodoru, po czym mieszaninę reakcyjną odparowuje się i otrzymany surowy dwuchlorowodorek 0,0'-bis(γ -piperydynopropyl)-dwuizoeugenolu rekryszalizuje się z izopropanolem otrzymując 7,15 g białych drobnych kryształów o temperaturze topnienia 212—214°C.

Wyniki analizy dla $C_{36}H_{56}Cl_2N_2O_4$ (ciężar cząsteczkowy 651,74):

Zawartość chloru — obliczona 10,88%
znaleziona 11,50%

Z substancji otrzymanej z izopropanolem można za pomocą eteru wytrącić produkt końcowy o temperaturze topnienia 204—210°C.

Przykład IV. 32,8 g (0,1 mola) dwuizoeugenolu, 23,5 g (0,42 mola) wodorotlenku potasowego rozpuszczonego w 500 ml bezwodnego etanolu oraz

63,5 g (0,22 mola) chlorowodoru N-benzoilo-N'-(β -chloroetylo)-piperazyny umieszcza się w kolbie okrągłodennej o pojemności 1 litra. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się na łaźni wodnej do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 3 godzin, a następnie po schłodzeniu przesącza się. Przesącz odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza w 500 ml gorącego benzenu, oczyszcza za pomocą 5 g węgla aktywnego i zatęża.

Otrzymuje się ciemno-brunatną substancję o konsystencji żywicy, zawierającą 73 g (96,3%) 0,0'-(β -N-benzoilopiperazynyloetylo)-dwiuizoeugenolu.

28 g (0,05 mola) surowej zasady rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego etanolu. Roztwór oczyszcza się za pomocą 2 g węgla aktywnego, a następnie dodaje metanol nasycony suchym chlorowodorem, aż do uzyskania pH = 5. Chlorowodorek zasady wytrąca się z roztworu etanolowego za pomocą 200 ml eteru. Produkt odsącza się, przemywa 50 ml eteru i suszy w eksykatorze próżniowym nad KOH.

Uzyskuje się 21,7 g higroskopijnego produktu o temperaturze topnienia 175°C. Po wytrąceniu produktu z roztworu w 100 ml bezwodnego alkoholu za pomocą 200 ml eteru temperatura topnienia produktu wzrosła do 192°C. Wartość pH wodnego roztworu uzyskanego produktu wynosi 5,5—6.

Wyniki analizy dla $C_{46}H_{50}Cl_2N_4O_6$ (ciężar cząsteczkowy 833,86):

Zawartość obliczona	— azotu 6,72%	chloru 8,50%
znaleziona	6,37%	8,79%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 0,0'-dwupodstawionych pochodnych dwuizoeugenolu o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza niższą grupę dwualkilaminową, piperydynową, morfolinową, N'-podstawioną grupę piperazynową, zaś A oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkenowy zawierający 2—4 atomów węgla, **znamienny tym**, że dwuizoeugenol poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym R-A-X, w którym X oznacza atom chlorowca, zaś R i A mają wyżej podane znaczenie, w obecności czynnika wiążącego kwasy i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem lub czwartorzędową pochodną amoniową jedną ze znanych metod.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku, korzystnie w niższym alkoholu lub jego mieszaninie z wodą, w zakresie temperatury 20—100°C.

