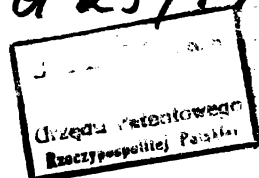


Warszawa, dnia 20 września 1952 r.

C07d 29/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 34973

Kl. 12 q, 14/04

Spofa, Spojené farmaceutické závody, národní podnik *)

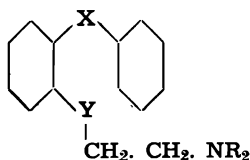
(Praga, Czechosłowacja)

Sposób wytwarzania nowych biologicznie czynnych produktów kondensacji

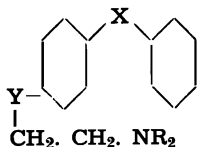
Udzielono z mocą od dnia 16 sierpnia 1949 r.

Pierwszeństwo: 19 sierpnia 1948 r. (Czechosłowacja)

W toku badań zależności pomiędzy budową chemiczną a działaniem antyhistaminowym ustalono, że zasadowo podstawione związki o wzorze ogólnym

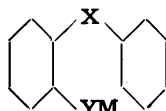


lub

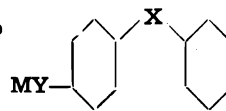


wykazują ciekawe działanie antyhistaminowe tak, że można je stosować w terapii. W podanych wzorach X i Y oznaczają tlen lub siarkę a R oznaczają grupę alkylową, przy czym cała grupa NR_2 może oznaczać resztę drugorzędowej heterocyklicznej aminy, np. piperidyny, morfoliny lub tym podobnych.

Sposób wytwarzania tych związków, stanowiący przedmiot wynalazku polega na tym, że związki o wzorach



lub



w których X i Y oznaczają tlen lub siarkę a M oznacza jednowartościowy, najkorzystniej alkaliczny metal, kondensuje się z halidkami β -aminoetylu o wzorze

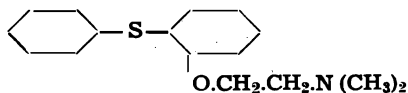


w którym Hal oznacza Cl lub Br a R oznaczają grupę alkylową, przy czym cała grupa NR_2 może oznaczać resztę drugorzędowej heterocyklicznej aminy, np. piperidyny, morfoliny lub tym podobnych. Proces wytwarzania prowadzi się w ten sposób, że najpierw przygotowuje się roztwór

*) Właściciel patentu oświadczył, że wynalazcami są inż. M. Protiva i J. Koliński w Pradze.

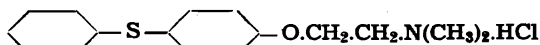
etylanu metalu w absolutnym alkoholu i stosując równoważne ilości odpowiedniego fenolu lub tiofenolu przeprowadza się te ostatnie w fenolany lub tiofenolany. Następnie na zimno dodaje się równoważnej ilości odpowiedniego haloidku β -aminoetylu i po kilkugodzinnym staniu w temperaturze pokojowej całość ogrzewa się w ciągu dwóch godzin we wrzącej łaźni wodnej. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej, wydzieloną sól nieorganiczną odsacza się, przesącz zagęszcza się pod próżnią, a pozostałość destyluje się pod wysoką próżnią. Można również niedestylowany surowy produkt przeprowadzić bezpośrednio w krystaliczną sól, np. w chlorowodorek lub p-krynian, po czym sól tę oczyścić przez przekryształizowanie. Chlorowodorek zasad rozpuszczają się dobrze w wodzie i nadają się do przyrządzania roztworów do zastrzyków.

Przykład I. 0,58 g sproszkowanego sodu zalewa się 50 cm³ bezwodnego benzenu, dodaje się 5,0 g siarczku 2-hydroksydwufenylowego i gotuje się w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnego dnia do oziębionej mieszaniny reakcyjnej dodaje się 2,7 g chlorku β -dwumetyloaminoetylu i gotuje w ciągu dalszych 2 godzin. Oziębioną mieszaninę reakcyjną wytrząsa się z 50 cm³ rozcieńczonego kwasu solnego (1:2), kwaśną wodną warstwę oddziela się, odbarwia ją karborafiną, po czym z przesączu uwalnia się zasadę przez zalkalizowanie i wyciąga ją eterem. Roztwór eterowy osusza się bezwodnym potażem, po czym eter oddestylowuje się. Pozostałość frakcjonuje się pod próżnią zbierając frakcję wrzącą pod ciśnieniem 1 mm słupa rtęci w temperaturze 145—155°C. Otrzymana zasada daje krystaliczny, hygroskopijny chlorowodorek i dobrze krystalizujący (z acetonu) jodometylan o temperaturze topnienia 139°C. Wyniki analizy zasady i jodometylanu zgadzają się z przyjętym wzorem sumarycznym dla zasady C₁₆H₁₈ONS. Produkt jest zatem siarczkiem 2 — (β -dwumetyloaminoetoksy) — dwufenylowym o wzorze

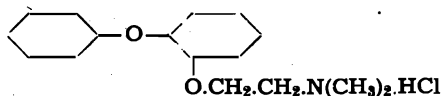


Przykład II. Do roztworu 0,58 g sodu w 50 cm³ absolutnego etanolu dodaje się 5,25 g siarczku 4-hydroksydwufenylowego, a następnie 2,7 g chlorku β -dwumetyloaminoetylu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej do następnego dnia, po czym gotuje się w ciągu 2 godzin w łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszaniny, wydzieloną sól odsacza się, a przesącz zagęszcza

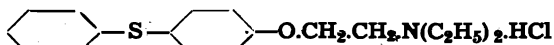
pod próżnią. Surową zasadę wprowadza się do rozcieńczonego kwasu solnego i po oczyszczeniu powstałego roztworu chlorowodoru przez wytrząsanie z eterem i odbarwienie „karborafiną“, uwalnia się zasadę przez zalkalizowanie, po czym wyciąga się ją eterem. Roztwór eterowy osusza się bezwodnym potażem i eter oddestylowuje się. Z pozostałości rozpuszczonej w absolutnym eterze otrzymuje się za pomocą roztworu HCl w absolutnym alkoholu chlorowodorek, który po kilku krystalizacjach z acetonu wykazuje temperaturę topnienia 185—186°C. Wyniki analizy wskazują, że jest to chlorowodorek siarczku 4 — (β -dwumetyloaminoetoksy) — dwufenylowego o wzorze



Przykład III. Do roztworu 9,3 g eteru 2-hydroksydwufenylowego i 5,6 g chlorku β -dwumetyloaminoetylu w 100 cm³ bezwodnego benzenu dodaje się 2,4 g sproszkowanego amidku sodu. Mieszaninę reakcyjną gotuje się w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu wytrząsa się ją trzykrotnie z 50 cm³ wody, roztwór benzenowy oddziela się, po czym benzen oddestylowuje się. Pozostałość frakcjonuje się pod próżnią zbierając frakcję wrzącą pod ciśnieniem 1,2 mm słupa rtęci w temperaturze 156—160°C. Stanowi ona żółty olej, z którego w zwykły sposób otrzymuje się krystaliczny chlorowodorek wykazujący po krystalizacji z acetonu temperaturę topnienia 118,5°C. Wyniki analizy wskazują, że jest to chlorowodorek eteru 2 — (β -dwumetyloaminoetoksy) — dwufenylowego o wzorze

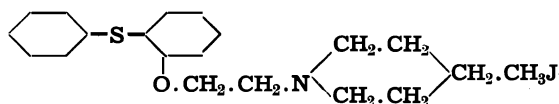


Przykład IV. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie III, wychodząc z 5,25 g siarczku 4-hydroksydwufenylowego i 3,4 g chlorku β -dwumetyloaminoetylu. Chlorowodorek produktu krystalizuje z acetonu i topnieje w temperaturze 123—125°C. Jest to chlorowodorek siarczku 4 — (β -dwumetyloaminoetoksy) — dwufenylowego o wzorze

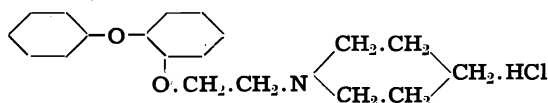


Przykład V. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie I, wychodząc z 5,0 g siarczku 2-hydroksydwufenylowego i 3,7 g chlorku β -piperydynoetylu. Surowy produkt wrze pod ciśnieniem 0,25 mm słupa rtęci w temperaturze 183—184°C. Daje on jodometylan, który krystalizuje z mieszaniny metanolu i eteru i topnieje w tempera-

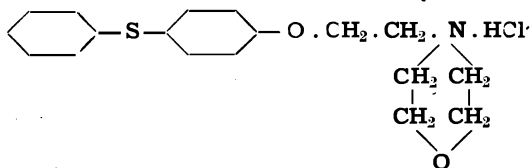
turze 162°C. Jest to jodometylan siarczku 2 — (β -piperydinoetoksy) — dwufenylowego o wzorze



Przykład VI. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie III, wychodząc z 9,3 g eteru 2-hydroksydwufenylowego i 7,7 g chlorku β -piperydinoetylu. Produkt wrze pod ciśnieniem 1,1 mm słupa rtęci w temperaturze 192–193°C. Daje on chlorowoderek, który krystalizuje z acetonu i topnieje w temperaturze 136°C. Jest to chlorowoderek eteru 2 — (β -piperydinoetoksy) — dwufenylowego o wzorze

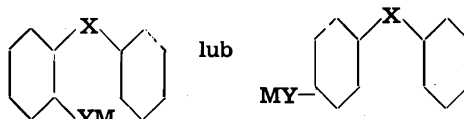


Przykład VII. Postępuje się analogicznie jak w przykładzie I, wychodząc z 5,2 g siarczku 4-hydroksydwufenylowego i 3,7 g chlorku β -morfolinoetylu. Surowy produkt daje chlorowoderek, który krystalizuje z mieszaniny acetonu i metanolu i topnieje w temperaturze 194,5°C. Jest to chlorowoderek siarczku 4—(β -morfolinoetoksy)—dwufenylowego w wzorze



Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, biologicznie czynnych produktów kondensacji, znamienny tym, że związki o wzorach ogólnych



kondensuje się z haloidkami β -dwualkyloaminoetylu o wzorze $Hal.CH_2.CH_2.NR_2$, przy czym w podanych wzorach X i Y oznaczają tlen lub siarkę, M oznacza atom jednowartościowego metalu lub jego równoważnik, Hal oznacza Cl lub Br, a R oznacza grupę alkylową lub całą grupą NR_2 oznacza resztę drugorzędowej heterocyklicznej aminy.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że kondensację przeprowadza się w absolutnym alkoholu, początkowo w temperaturze pokojowej a następnie w temperaturze podwyższonej.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że produkty kondensacji wyosobnia się w znany sposób przez destylację pod wysoką próżnią albo też przeprowadza się je w sole, które oczyszcza się przez krystalizację.

Spofa, Spojené farmaceutické
Závody, národní podnik
Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych