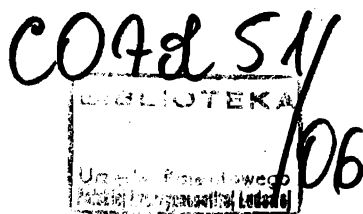


Opublikowano dnia 15 lutego 1960 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42437

Kl. 12 p, 3

VEB Deutsches Hydrierwerk Rodleben*)

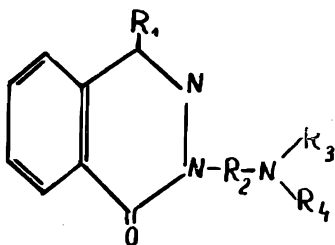
Rodleben, Niemiecka Republika Demokratyczna

Sposób wytwarzania zasadowo podstawionych ftalazonów

Patent trwa od dnia 2 maja 1958 r.

Pierwszeństwo: 6 maja 1957 r. (Niemiecka Republika Demokratyczna)

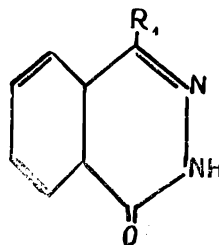
Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania ftalazonów podstawionych zasadowo przy azocie amidowym o ogólnym wzorze



We wzorze tym oznaczają: R_1 — resztę arylową lub aralkylową, ewentualnie podstawioną w pierścieniu, R_2 — dwuwartościowy prosty albo rozgałęziony łańcuch alifatyczny o co najmniej

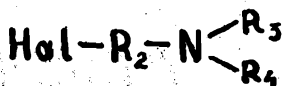
dwóch i co najwyżej 5 atomach węgla, a R_3 i R_4 — niskocząsteczkowe reszty alkilowe, które mogą być zamknięte do pierścienia heterocyklicznego.

Zgodnie z wynalazkiem otrzymuje się nowe związki przez poddawanie reakcji ftalazonów o ogólnym wzorze



*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr Heinz-Joachim Engelbrecht, dr Dieter Lenke i Hildegard Müller.

w postaci ich związków alkalicznych, z halogenkami alkiloamin o ogólnym wzorze



We wzorach tych Hal — oznacza atom chlorowca, podczas gdy R_1 , R_2 , R_3 i R_4 posiadają poprzednio podane znaczenie.

Jako materiały wyjściowe dla tego sposobu można na przykład wymienić następujące ftalazony: 4-fenylftalazon, 4-m-krezyloftalazon, 4- α -naftyloftalazon, 4-benzylftalazon, 4-benzyl-6(7)-chloroftalazon, 4-p-bromobenzylftalazon, 4-o-metoksybenzylftalazon, 4-p-izopropoksybenzylftalazon. Jako halogenki alkiloamin służące do kondensacji wchodzi w grę: chlorek dwumetyloaminoetylowy, chlorek dwuetyloaminoetylowy, chlorek piperydinoetylowy, chlorek pyrrolidinoetylowy, chlorek morfolinoetylowy, chlorek imidoazolinoetylowy, 1-dwumetyloamino-3-chloropropan, 2-metyloamino-3-chloropropan, 1-metyloetyloamino-3-chlorobutan.

W celu przeprowadzenia kondensacji, którą przeprowadza się według znanych metod, najlepiej jest rozpuścić ftalazon w rozpuszczalniku nie mieszącym się z wodą, jak na przykład w benzenie, toluenie lub ksylenie i dodać, podczas mieszania i chłodzenia, równoważną ilość metalu alkalicznego lub amidku alkalicznego, zwłaszcza amidku sodowego. Powstają przy tym związki metali alkalicznych z ftalazonami. Celowym jest ogrzewać mieszaninę reakcyjną po dodaniu amidku sodowego jeszcze przez pewien czas w umiarkowanej temperaturze, najlepiej w temperaturze 50—80°C, aż do ustania wydzielania się amoniaku.

Następnie dodaje się halogenek alkiloaminy w temperaturze pokojowej lub nieco podwyższonej i dalej prowadzi się reakcję przez wielogodzinne ogrzewanie w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika. Można jednak również ftalazon i halogenek alkiloaminy rozpuścić w rozpuszczalniku i następnie dopiero wprowadzić amidek sodowy, korzystnie w umiarkowanej podwyższonej temperaturze, na przykład 40—50°C i również reakcję doprowadzić do końca przez ogrzewanie. Reakcję można dalej prowadzić w ten sposób, że ftalazon najpierw przeprowadza się w sól metalu alkalicznego za pomocą wodnego lub alkoholowego roztworu alkaliów żrących; sól tę wydziela się w zwykły sposób i następnie zawiesza w wymienionych rozpuszczalnikach i ogrzewa, podczas mieszania z halogenkiem alkiloaminy w celu przeprowadzenia reakcji. Dalszą obróbkę produktów re-

akcji prowadzi się w znany sposób, na przykład przez wymycie roztworu reakcyjnego rozcieńczonym roztworem dwuwęglanu sodowego i nasyconym roztworem soli kuchennej albo przez przeprowadzenie do rozcieńczonego kwasu solnego powstałego ftalazonu podstawionego zasadowo, strącenie wolnej zasady za pomocą alkaliów i wyekstrahowanie rozpuszczalnikami, nie mieszącym się z wodą, na przykład eterem lub benzenem.

Oczyszczenie produktu końcowego może być przeprowadzone albo za pomocą destylacji próżniowej albo przez zamianę w odpowiednią sól. Wolne zasady można w znany sposób przeprowadzić w czwartorzędowe sole amoniowe.

Ftalazony używane jako surowce wyjściowe są znane albo dają się wytwarzać w znany sposób, na przykład przez kondensację hydrazyny z kwasem o-benzoilo-benzoesowym, z kwasem m-toluilobenzoesowym, benzaloftalidem, p-chlorobenzaloftalidem, p-metoksybenzaloftalidem, naftobenzaloftalidem.

Związki, wytworzone według opisanego sposobu, dotychczas nie opisane w literaturze, są cennymi środkami leczniczymi, które wyróżniają się przede wszystkim działaniem histaminolitycznym, spazmolitycznym i miejscowo znieczulającym.

Należy podkreślić szczególnie silnie specyficzne i długotrwałe działanie antyhistaminowe tych nowych związków. Odróżniają się one znacznie swoją budową od znanych już podobnie działających substancji i przedstawiają za tym nowy typ silnie działających środków antyhistaminowych.

Związki te można też stosować do wytwarzania soli penicyliny o działaniu zwlekającym, polegającym na zapobieganiu szybkiemu wchłanianiu środka leczniczego przez organizm i na stopniowym wydzielaniu go organizmowi przez te sole z utworzonego zasobu.

Przykład 1. Roztwór, składający się z 23,6 części wagowych 4-benzylftalazonu, 5,6 części wagowych wodorotlenku potasowego, 200 części objętościowych wody i 50 części objętościowych alkoholu odparowuje się do sucha; pozostałość przemywa się acetonem i suszy w temperaturze 110°C. 14,8 części wagowych otrzymanej przy tym soli potasowej 4-benzylftalazonu zawieszają się w 75 częściach objętościowych toluenu, zadaje powoli w temperaturze około 90°C 8,2 częściami wagowymi chlorku β — dwuetyloaminoetylowego i jeszcze przez parę godzin, przy silnym mieszaniu, ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Po ostudzeniu mieszaninę zadaje się

100 częściami objętościowymi wody, wodną warstwę oddziela od warstwy toluenowej i tę ostatnią wytrząsa się z wodą i 3%-owym roztworem dwuwęglanu sodowego. Po wysuszeniu i oddestylowaniu toluenu otrzymuje się 15,1 części wagowych 2-(β -dwumetyloaminoetylo)-4-benzylloftalazonu-(1), (temperatura wrzenia pod ciśnieniem 0,1 mm Hg = 208—214°C), którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 142—143°C.

W analogiczny sposób wytwarza się, z soli potasowej 4-benzylloftalazonu i chlorku β -dwumetyloaminoetylu, 2-(β -dwumetyloaminoetylo)-4-benzylloftalazonu-(1), (temperatura wrzenia pod ciśnieniem 0,3 mm Hg = 215 — 222°C), którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 178°C. Jodometylan zasady topnieje w temperaturze 200°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się 24,3 części wagowych soli potasowej 4-benzylloftalazonu-(1), 13 części wagowych 1-dwumetyloamino-3-chloropropanu, 20,6 części wagowych 2-(3'-dwumetyloaminopropyl)-4-benzylloftalazonu -(1), (temperatura wrzenia pod ciśnieniem 0,5 mm Hg = 218°C), którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 173—174°C.

Przykład II. 22,2 części wagowych 4-fenylloftalazonu zawieszają się w 300 częściach objętościowych toluenu, zadaje 10 częściami wagowymi amidku sodowego, dokładnie rozdrobnionego w toluenie, i podczas mieszania ogrzewa do temperatury 90°C, dopóki nie przestanie wydzielać się amoniak. Następnie wkrapla się w ciągu pół godziny 15 części wagowych chlorku β -dwumetyloaminoetylu i gotuje jeszcze kilka godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ostudzeniu i przesączeniu roztwór przemywa się dwukrotnie nasyconym roztworem soli kuchennej i suszy nad siarczanem sodowym. Po destylacji otrzymuje się 18,6 części wagowych 2-(β -dwumetyloaminoetylo)-4-fenylloftalazonu-(1) (temperatura wrzenia pod ciśnieniem 0,5 mm Hg = 225—230°C), którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 198°C.

W analogiczny sposób z 30,4 części wagowych 4-p-chlorobenzylloftalazonu, (temperatura topnienia 218°C; wytworzony przez reakcję kwasu p-chlorofenyllooctowego z bezwodnikiem kwasu ftalowego w obecności octanu sodowego i następną kondensację powstałego p-chlorobenzalofalidu, o temperaturze topnienia 150°C, z hydrazyną) i 16,7 części chlorku β -dwumetyloaminoetylowego otrzymuje się 26,3 części wagowych 2-(β -dwumetyloaminoetylo)-4-p-chlorobenzylloftalazonu-(1) (temperatura wrzenia pod ciśnieniem 0,2 mm Hg = 215—220°C), którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 248°C.

Tak samo z 4-p-propoksybenzylloftalazonu-(1) (temperatura topnienia 190°C, wytworzony przez reakcję kwasu p-propoksyfenyllooctowego z bezwodnikiem kwasu ftalowego w obecności octanu sodowego i następną kondensację powstałego p-propoksybenzalofalidu o temperaturze topnienia 100°C z hydrazyną) i chlorku β -dwumetyloaminoetylowego otrzymuje się 2-(β -dwumetyloaminoetylo)-4-p-propoksybenzylloftalazon-(1), którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 142°C.

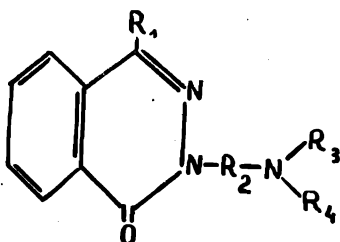
Przykład III. 26,6 części wagowych 4-p-metoksybenzylloftalazonu, (temperatura topnienia 196°C) wytworzony przez reakcję kwasu p-metoksyfenyllooctowego z bezwodnikiem kwasu ftalowego w obecności octanu sodowego następną kondensację powstałego metoksybenzalofalidu o temperaturze topnienia 148°C z hydrazyną), 400 części objętościowych toluenu i 20 części wagowych chlorowodoru β -dwumetyloaminoetylowego zadaje się, w czasie mieszania, w temperaturze 40—50°C, 13 częściami wagowymi sproszkowanego amidku sodowego i następnie gotuje kilka godzin pod chłodnicą zwrotną. Po zakończonej reakcji mieszaninę studzi się, zadaje wodą, oddziela warstwę wodną od warstwy toluenowej i tę ostatnią wytrząsa się z rozcieńczonym kwasem solnym. Z toluenu, po wysuszeniu i oddestylowaniu rozpuszczalnika, można otrzymać z powrotem nie zmieniony materiał wyjściowy. Roztwór w kwasie solnym zadaje się ługiem sodowym i wydzieloną zasadę ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu i oddestylowaniu eteru otrzymuje się 23 części wagowe 2-(β -dwumetyloaminoetylo)-4-p-metoksybenzylloftalazonu-(1), (temperatura wrzenia pod ciśnieniem 0,2 mm Hg = 220—223°C), którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 202—203°C.

W analogiczny sposób z 4-izopropoksybenzylloftalazonu i chlorku morfolinoetylu otrzymuje się z 2-(β -morfolinoetylo)-4-izo-propoksybenzylloftalazonu-(1), którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 100—101°C. Analogicznie do tego z 49,5 części wagowych 4-benzyl-6(7)-chloro-ftalazonu, (temperatura topnienia 163°C, wytworzony przez reakcję kwasu fenyllooctowego z bezwodnikiem kwasu chloro-ftalowego i następną kondensację powstałego benzal-4-(5)-chloro-ftalidu o temperaturze topnienia 156—157°C z hydrazyną) i 21 części wagowych chlorku dwumetyloaminoetylu otrzymuje się 29,7 części wagowych 2-(β -dwumetyloaminoetylo)-4-benzyl-6(7)-chloro-ftalazonu-(1), (temperatura

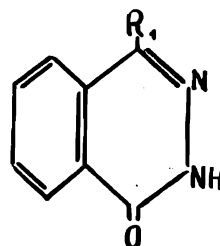
wrzenia pod ciśnieniem 0,5 mm Hg = 230 — 240°C), którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 203—204°C.

Zastrzeżenia patentowe

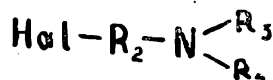
Sposób wytwarzania zasadowo podstawionych ftalazonów o ogólnym wzorze



w którym R_1 oznacza resztę aryłową lub aralkilową ewentualnie podstawioną w pierścieniu, R_2 oznacza dwuwartościowy prosty lub rozgałęziony łańcuch alifatyczny o co najmniej dwóch i co najwyżej pięciu atomach węgla, a R_3 i R_4 oznaczają niskocząsteczkowe reszty alkilowe, które wspólnie z azotem mogą być członami heterocyklicznego pierścienia, znamienny tym, że ftalazon o ogólnym wzorze



w postaci ich związków alkalicznych, poddaje się reakcji z trzeciorzędowymi halogenkami alkiloamin o wzorze



w którym Hal oznacza atom chlorowca, zaś R_1 , R_2 , R_3 i R_4 posiadają znaczenie podane wyżej.

VEB Deutsches Hydrierwerk Rodleben.

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy