



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

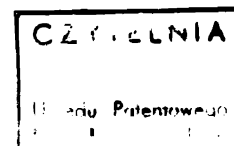
Int. Cl.³ C07D 213/30

Zgłoszono: 25.06.80 (P. 225196)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 08.05.81

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1984



Twórcy wynalazku: Bożenna Cichy, Kazimierz Samuła

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych propenolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych propenolu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową, pierścień 3-pirydylowy lub podstawiony pierścień fenyłowy albo naftyłowy jedną lub wieloma grupami, takimi jak alkoksylowa, oksybenzylowa lub atomem chloru, a R_2 oznacza pierścień 2,3,4-pirydylowy.

Są to związki nowe, nieopisane dotychczas w literaturze. Wykazują one działanie biologiczne i znajdują zastosowanie jako leki antyagregacyjne, zapobiegające zlepianiu się płytek krwi w ustroju.

Najbardziej korzystnymi przedstawicielami tej grupy związków o działaniu przeciwapłagagacyjnym okazały się w badaniach farmakologicznych dwie nowe pochodne pirydyłowe fenylopropenolu, oznaczone symbolami R-3B i R-4B, które w pozycji 2 i 4 pierścienia fenyłowego mają jako podstawniki grupę OCH_2 -fenylową (pozycja 2) i grupę OCH_3 (pozycja 4).

Związek R-3B jest więc 1-(2-benzylotksy-4-metoksy)-3-(3-pirydylo)propen-2-olem-1, którego otrzymywanie podano w przykładzie I, natomiast związek R-4B jest izomerem związku R-3B i stanowi 1-(2-benzylotksy-4-metoksy)-3-(4-pirydylo)propen-2-ol-1.

Związek R-3B hamuje agregację płytek krwi w stężeniu $3\mu g/cm^3$ przy jednocześnie słabszym hamowaniu enzymu syntetazy (37% hamowania o stężeniu $100\mu g/cm^3$), a jego izomer, to jest związek R-4B wykazuje bardziej nasilone działanie antyagregacyjne już w stężeniu $1\mu g/cm^3$, jak również silniejsze hamowanie enzymu cyklooksygenazy ($IC_{50} = 34\mu g/cm^3$).

Badania farmakologiczne prowadzono porównawczo w stosunku do znanego związku, działającego jako lek przeciwapłagagacyjny o innej budowie chemicznej, niż nowe pochodne propenolu o wzorze ogólnym 1, to znaczy w stosunku do 4,5-bis-(p-metoksylfenylo)-2-(trójfluorometylo)-imidazolu, znanego pod nazwą Flumizol.

Inne znane związki o zbliżonej budowie chemicznej do nowych pochodnych propenolu nie wykazywały działania antyagregacyjnego.

Według wynalazku ketony α , β -nienasycone o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 oznaczają takie same podstawniki, jak we wzorze ogólnym 1, poddaje się redukcji działając czynnikami redukcyjnymi, takimi jak borowodorek sodowy lub izopropylan glinowy.

Przy zastosowaniu borowodoru sodowego reakcję redukcji chalconów przeprowadza się w wodnych roztworach rozpuszczalników organicznych, takich jak np. metanol, natomiast przy

zastosowaniu izopropylanu glinowego reakcję przeprowadza się w bezwodnych rozpuszczalnikach organicznych.

Surowe produkty stałe poddaje się krystalizacji, a produkty ciekłe destyluje się i przeprowadza w sole, takie jak np. chlorowodorki.

Otrzymywanie nowych związków o wzorze ogólnym 1 ilustrują poniższe przykłady

Przykład I. Otrzymywanie 1-(2-benzylloksy-4-metoksy)-3-(3-pirydylo)-propen-2-olu-1.

3,5 g (0,01 mola) 1-(2-benzylloksy-4-metoksy)-3-(3-pirydylo)propen-2-onu-1 rozpuszczono w 50 cm³ 80% roztworu metanolu w temperaturze pokojowej i dodano porcjami 0,8 g (0,02 mola) borowodoru sodowego. Otrzymany roztwór pozostawiono na 3 godziny, po czym roztwór rozcieńczono wodą, zobojętniono kwasem octowym i pozostawiono do krystalizacji. Uzyskany surowy osad poddano rekrytalizacji z metanolu i otrzymano 3,0 g bezbarwnego osadu o temperaturze topnienia 85–86°C z wydajnością 85%.

Analiza dla wzoru C₂₂H₂₁NO₃—

Obliczono: C 76,1%, H 6,1%, N 4,0%,

Otrzymano: C 75,9%, H 6,0%, N 3,9%

Przykład II. Otrzymywanie chlorowodoru 1-(izopropilo)-3-(3-pirydylo)-propen-2-olu-1.

9,4 g (0,05 mola) 1-(izopropilo)-3-(3-pirydylo)-propen-2-onu-1 rozpuszczono w 150 cm³ 70% metanolu i dodano porcjami 3,8 g (0,1 mola) borowodoru sodowego. Otrzymany roztwór pozostawiono przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór zobojętniono kwasem octowym, oddestylowano metanol, a pozostałość rozcieńczono wodą i ekstrahowano chloroformem. Po oddestylowaniu chloroformu pozostałość rozpuszczono w bezwodnym metanolu i wysyciono gazowym chlorowodorem. Bezbarwny osad chlorowodoru poddano rekrytalizacji z metanolu i otrzymano 7,5 g (80% wydajności teoretycznej) krystalicznego osadu o temperaturze topnienia 132°C.

Analiza dla wzoru C₁₂H₁₇NO · HCl

Obliczono: C 63,3%, H 7,9%, N 6,2%, Cl 15,6%

Otrzymano: C 62,8%, H 8,1%, N 6,5%, Cl 15,6%

Przykład III. Otrzymywanie 1-(6-metoksy-2-naftylo)-3-(pirydylo)-propen-2-olu-1.

2,9 g (0,01 mola) 1-(5-metoksy-2-naftylo)-3-(4-pirydylo)-propen-2-onu i rozpuszczono w 20 cm³ bezwodnego izopropanolu i wkroplono 6,1 g (0,03 mola) roztworu izopropylanu glinu w 30 cm³ bezwodnego izopropanolu. Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, po czym oddestylowano rozpuszczalniki organiczne sprawdzając koniec reakcji odczynnikiem zawierającym 2,4-dwunitrofenylohydrazynę. Następnie roztwór poddano działaniu kwasu siarkowego, ekstrahowano eterem i po jego oddestylowaniu pozostałość poddano krystalizacji z metanolu. Otrzymano 2,2 g bezbarwnego osadu (71% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 147–148°C.

Analiza dla wzoru C₁₉H₁₇NO₂

Obliczono: C 78,4%, H 5,8% N 4,8%

Otrzymano: C 78,5% H 5,8% N 4,9%

Przykład IV. Otrzymywanie 1-(4-chlorofenilo)-3-(4-pirydylo)-propen-2-olu-1.

2,5 g (0,01 mola) 1-(4-chlorofenilo)-3-(4-pirydylo)propen-2-onu-1 rozpuszczono w 40 cm³ 80% metanolu i dodano porcjami 0,8 g borowodoru sodowego. Mieszaninę pozostawiono na kilka godzin w temperaturze pokojowej, po czym roztwór zobojętniono kwasem octowym i oddestylowano metanol, a pozostałość rozcieńczono wodą i uzyskano surowy osad, który poddano krystalizacji z metanolu. Otrzymano 2,2 g (88% wydajności teoretycznej) bezbarwnego osadu o temperaturze topnienia 135°C.

Analiza dla wzoru C₁₄H₁₂NOCl

Obliczono: C 59,6% H 4,6% N 4,9% Cl 25,1%

Otrzymano: C 59,7% H 4,6% N 5,0% Cl 25,3%

Przykład V. Otrzymywanie chlorowodoru 1-(3-pirydylo)-3-(3-pirydylo)-propen-2-olu-1.

2,1 g (0,01 mola) 1-(3-pirydylo)-3-(3-pirydylo)—propen-2-onu-1 rozpuszczono w 80 cm² 80% metanolu i dodano porcjami 0,8 g borowodoru sodowego. Mieszaninę pozostawiono na kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej, po czym roztwór rozcieńczono wodą, zobojętniono kwasem octowym i poddano ekstrakcji chloroformem. Ekstrakt chloroformowy po osuszeniu poddano

destylacji, a pozostałość rozpuszczono w acetonie i wysycono gazowym chlorowodorem. Otrzymano osad chlorowodorku, który rekrytalizowano z metanolu, uzyskując 1,5 g bezbarwnego osadu (70% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 182–184°C.

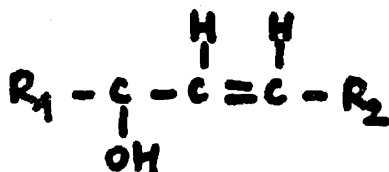
Analiza dla wzoru $C_{13}H_{12}N_2O \cdot 2HCl$

Obliczono: C 54,8% H 4,9% N 9,8% Cl 24,9%

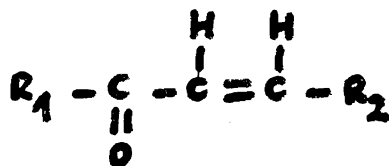
Otrzymano: C 54,3% H 5,3% N 9,6% Cl 24,8%.

Zastrzeżenie patentowe

Stopień wytwarzania nowych pochodnych propenolu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową, pierścień 3-pirydylowy lub pierścienie fenyłowy, albo naftyłowy podstawione przez jedną lub wiele grup takich, jak alkoksylowa, oksybenzylowa lub atom chloru, a R_2 oznacza pierścień 2,3,4-pirydyłowy, **znamienny tym**, że pochodne ketonu α,β -nienasyconego, o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają takie same znaczenia, jak we wzorze ogólnym 1, poddaje się redukcji za pomocą borowodorku sodowego w wodnych rozpuszczalnikach organicznych lub izopropylanu glinowego w bezwodnych rozpuszczalnikach organicznych, po czym produkty reakcji wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.



wzór 1



wzór 2