



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.03.79 (P. 214388)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.10.80

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1984

Int. Cl³

C07C 43/20

C07D 223/02

C07D 243/06

C07D 295/08

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Halina Mikołajewska, Antoni Kotełko, Roman Guryn, Barbara Kotełko

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych pochodnych eterów benzyloalkilowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych pochodnych eterów benzyloalkilowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik N-metylopiperazyńowy, N-metylohomopiperazyńowy i heksahydroazepinyńowy a x oznacza atom wodoru podstawiony w pozycji 4 lub atom chloru podstawiony w pozycji 4 lub atom bromu podstawiony w pozycji 4 lub 2 atomy chloru podstawione w pozycji 2, 4. Są to związki nowe nieopisane w piśmiennictwie chemicznym.

Stwierdzono, że związki których sposób wytwarzania jest przedmiotem wynalazku można otrzymać w prosty sposób przez alkiłowanie amin takich jak piperazyna, heksahydro-1,4-diazepina, heksahydroazepina eterami benzylo-2-chloroalkilowymi. Alkiłowanie to prowadzi się w temperaturze 50—150°C w czasie 2—20 godzin stosując jako rozpuszczalniki węglowodory aromatyczne. Produkt finalny wyodrębnia się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem.

Stwierdzono, że związki otrzymane sposobem według wynalazku posiadają działanie przeciwrabacze. Właściwości te oceniono wstępnie na wazonkowcu (*Enchytraeus albidus* Henle) za pomocą testu Kamińskiego w modyfikacji własnej oznaczając Cl_{50} dla 50% osobników wykorzystując przekształcone równanie regresji Fishera w zakresie zależności prostoliniowej.

2

Porównując siłę działania badanych związków z adypinianem piperazyny stwierdzono, że związek o wzorze ogólnym, w którym R oznacza 4-metyloheksahydro-1,4-diazepinę, a x oznacza atomy chloru w pozycji 2 i 4 działające 130842 razy silniej a pozostałe związki przedstawione wzorem na rysunku od 6200 do 1600 razy silniej od adypinianu piperazyny. Ponadto właściwości przeciwrabacze wymienionych wyżej związków oceniono także na pasożytniczym nicieniu (*Rhabditia strongyloides* Schneider) za pomocą testu Grzywacza in vitro oznaczając Cl_{50} dla 50% osobników sposobem Kadłubowskiego za pomocą przekształconego równania regresji liniowej.

Sposób według wynalazku ilustrują nieograniczając jego zakresu następujące przykłady, w których części wagowe oznaczają gramy, a części objętościowe centymetry sześciennne.

Przykład I. W 100 częściach objętościowych toluenu rozp. 8,5 części wagowych (0,1 mola) heksahydroazepiny oraz 24,7 części wagowych eteru benzylo-2-chloroetylowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia w ciągu 12 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, dodano 300 części objętościowych 5% kwasu solnego. Warstwę wodną oddzielono od warstwy olejowej. Warstwę wodną zalkalizowano stałym wodorotlenkiem sodowym i wyekstrahowano dwukrotnie po 150 części objętościowych chloroformu. Ekstrakt chloroformowy po odpędzeniu

rozpuszczalnika poddano destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymano związek o wzorze ogólnym, w którym R oznacza heksahydroazepinę a x atom wodoru o temperaturze wrzenia 166—168°C przy ciśnieniu 106±6 Pa z wydajnością 61%.

Poniżej zamieszczona tabela przedstawia dane fizykochemiczne związków otrzymanych sposobem według wynalazku.

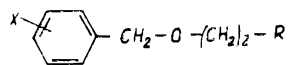
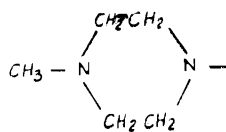
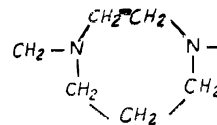
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych

pochodnych eterów benzyloalkilowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik N-metylopiperazynyowy o wzorze 2, N-metylohomopiperazynyowy o wzorze 3 i heksahydroazepinyłowy o wzorze 4 a x oznacza atom wodoru podstawiony w pozycji 4 lub atom chloru podstawiony w pozycji 4 lub 2 atomy chloru podstawione w pozycji 2, 4, **znamienny tym**, że aminę w której R ma wyżej podane znaczenie alkiluje się eterem benzylo-2-chloroalkilowym.

Tabela

Lp.	R	w pozycji x	temp. wrz. °C/Pa	wydajność
1	2	3	4	5
1	$\text{CH}_3\text{—N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_2 \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \end{matrix} \text{N—}$	4—H	117—118/39,9	67
2	$\text{CH}_3\text{—N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_3 \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \end{matrix} \text{N—}$	4—H	123—128/46,6	56
3	$\text{CH}_3\text{—N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_3 \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \end{matrix} \text{N—}$	4—Cl	153—156/39,9	57
4	$\text{CH}_3\text{—N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_2 \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \end{matrix} \text{N—}$	4—Cl	147—148/79,8	71
5	$\text{CH}_3\text{—N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_2 \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \end{matrix} \text{N—}$	2,4—Cl	148—150/39,9	31
6	$\text{CH}_3\text{—N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_3 \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \end{matrix} \text{N—}$	2,4—Cl	170—172/39,9	44
7	$\text{CH}_3\text{—N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_3 \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \end{matrix} \text{N—}$	4—Br	168—170/26,6	42
8	$\text{CH}_3\text{—N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_2 \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \end{matrix} \text{N—}$	4—Br	170—172/106,6	26
9	$\text{(CH}_2\text{)}_6 \text{N—}$	4—Cl	190—192/106,6	51
10	$\text{(CH}_2\text{)}_6 \text{N—}$	2,4—Cl	151—153/106,6	69
11	$\text{(CH}_2\text{)}_6 \text{N—}$	4—Br	164—166/266,6	46

Wzór 1Wzór 2Wzór 3Wzór 4