

Warszawa, dnia 2 kwietnia 1952 r.



C07c 93/08

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 34802

Kl. 12 o, 5/09

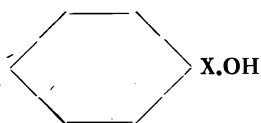
Spófa, Spojené farmaceutické závody, narodni podnik
(Praga, Czechosłowacja)

Sposób wytwarzania biologicznie czynnych zasadowych eterów

Udzielono z mocą od dnia 11 stycznia 1950 r.

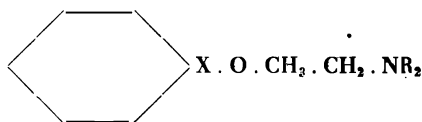
Pierwszeństwo: 12 stycznia 1949 r. (Czechosłowacja)

Znany jest sposób wytwarzania spazmolitycznie i antyhistaminowo działających zasadowych aralkyloeterów, które powstają przez kondensację aralkyloalkoholi o wzorze

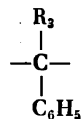


z aminoalkoholami o wzorze $\text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NR}_2$, przy czym X oznacza dwuwartościową resztę $-(\text{CH}_2)_n-$ ($n = 1-3$) lub nienasycony łańcuch węglowy (np. $-\text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2-$), a R oznacza grupy alkiłowe (np. metyl, etyl itd.) albo też cały rodnik $-\text{NR}_2$ oznacza resztę drugorzędowej heterocyklicznej aminy. Przy wytwarzaniu tych związków postępowano w ten sposób, że alkohol pierwszego składnika kondensowano z chlorkiem wywodzącym się od drugiego składnika, albo też odwrotnie

chlorek wywodzący się od pierwszego składnika kondensowano z alkoholem drugiego składnika. W obu przypadkach powstają terapeutycznie czynne substancje o wzorze ogólnym



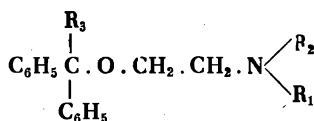
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków, które odpowiadają podanemu ogólnemu wzorowi, w którym jednak X oznacza dwuwartościową resztę



Właściciel patentu oświadczył, że wynalazcami są: inż. dr M. Protiva i dr J. Jilek w Pradze.

przy czym R_3 oznacza grupę alkiłową (metyl, etyl itd.).

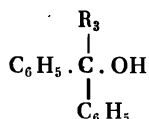
Są to więc związki o wzorze ogólnym



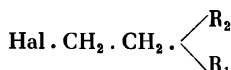
w którym R_1, R_2, R_3 oznaczają jednakowe lub róż-

ne grupy alkylowe albo też cały rodnik $-N \begin{array}{l} \nearrow R_2 \\ \searrow R_1 \end{array}$

oznacza resztę drugorzędowej, heterocyklicznej aminy. Związki te wykazują bardzo korzystne właściwości terapeutyczne (antyhistaminowe, spazmolityczne i znieczulające). Sposobem według wynalazku otrzymuje się je przez kondensację trzeciorzędowych alkoholi o wzorze ogólnym



w których R_3 oznacza grupę alkylową, z podstawionymi haloidkami β -aminoetyłowymi o wzorze



w którym Hal oznacza chlor lub brom, a R_1, R_2

lub $-N \begin{array}{l} \nearrow R_2 \\ \searrow R_1 \end{array}$ mają znaczenie podane wyżej.

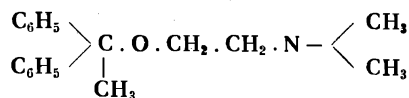
Kondensację przeprowadza się w obecności amidku sodu, jako środka kondensującego, w odpowiedniej temperaturze, stosując obojętny rozpuszczalnik jako środowisko reakcyjne.

Po zwykłej przeróbce mieszaniny reakcyjnej, produkty kondensacji wyosobnia się przez destylację pod próżnią, po czym przez zobojętnienie kwasami nieorganicznymi lub organicznymi przeprowadza się je w odpowiednie sole.

Przykład I.

Do roztworu 9,5 g dwufenyloametylokarbinolu dodaje się 5,4 g chlorku β -dwumetyloaminoetylu i 2,4 g amidku sodu. Mieszaninę gotuje się w ciągu 7-miu godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu odsącza się wydzielony chlorek sodu, przesącz uwalnia od benzenu przez destylację i pozostałość frakcjonuje pod próżnią. Otrzymuje się 8 g produktu w postaci żółtego oleju wrzącego pod ciśnieniem 0,6 — 0,7 mm słupa rtęci w temperaturze 146 — 158° C. Produkt daje z nadmiarem jodku metylu krystaliczny jodometylan, który po przekrystalizowaniu z alkoholu wrze w temperaturze 228° C. Wyniki analizy potwierdzają wzór su-

maryczny $C_{19}H_{22}ONJ$. Produkt jest zatem 1-(β -dwumetyloaminoetoksy) — 1,1 — dwufenyloetanem o wzorze:

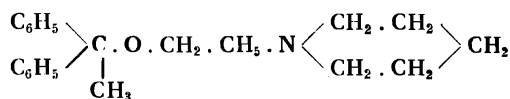


Daje on sole, dobrze rozpuszczalne w wodzie.

Przykład II.

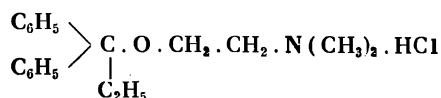
Postępuje się tak jak w przykładzie I, wychodząc jednak z 19,8 g dwufenyloametylokarbinolu, 14,7 g chlorku β -piperydynoetylu i 4,2 g amidku sodu. Otrzymuje się 27 g żółtego oleju o temperaturze wrzenia 180 — 190° C.

Produkt daje jodometylan, który krystalizuje z etanolu i topnieje w temperaturze 184 — 185° C. Wyniki analizy potwierdzają wzór sumaryczny $C_{22}H_{30}ONJ$. Produkt daje również krystaliczny chlorowoderek, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i eteru topnieje w temperaturze 173,5° C. Wyniki analizy potwierdzają jego wzór sumaryczny $C_{21}H_{28}ONCl$. Zasada jest zatem 1-(β -piperydynoetoksy) — 1,1 — dwufenyloetanem o wzorze:



Przykład III.

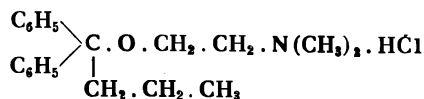
Do roztworu 21,2 g dwufenyloametylokarbinolu w 125 ml absolutnego benzenu dodaje się 11,8 g chlorku β -dwumetyloaminoetylu i 4,3 g amidku sodu. Mieszaninę gotuje się w ciągu siedmiu godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu, w wyniku pozostawienia mieszaniny reakcyjnej do następnego dnia w temperaturze pokojowej, odsącza się wydzieloną sól, przemywa benzenem, przesącz benzenowy zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość frakcjonuje pod próżnią. Produkt otrzymuje się z wydajnością 75% w postaci żółtawego oleju wrzącego pod ciśnieniem 0,2 mm słupa rtęci w temperaturze 139 — 141° C. Działając na otrzymaną zasadę bezwodnym chlorowodorem w roztworze eterowym otrzymuje się krystaliczny chlorowoderek, który można przekrystalizować z mieszaniny acetonu i etanolu i który topnieje w temperaturze 191° C. Zgodnie z wynikami analizy, które potwierdzają wzór sumaryczny $C_{19}H_{26}NOCl$, jest to chlorowoderek eteru α -etylobenzohydrylowo — β — dwumetyloaminoetylowego o wzorze



Przykład IV.

Do roztworu 22,6 g dwufenylopropylokarbinolu w 125 ml absolutnego benzenu dodaje się 12 g chlorku β -dwumetyloaminoetylu i 4,3 g amidku sodu. Mieszaninę gotuje się w ciągu siedmiu godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu odsącza się wydzieloną sól i przemywa na sączku benzenem. Przesącz benzenowy zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość frakcjonuje pod próżnią.

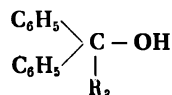
Otrzymuje się produkt w postaci żółtawego oleju wrzącego pod ciśnieniem 0,15 mm słupa rtęci w temperaturze 140—143° C, z wydajnością 60% wydajności teoretycznej. Produkt ten, podobnie jak poprzednie produkty, daje krystaliczny chlorowodorek, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i etanolu topnieje w temperaturze 181° C. Zgodnie z wynikami analizy, które potwierdzają wzór sumaryczny $C_{20}H_{28}NOCl$, jest to chlorowodorek eteru α -*n*-propylobenzohydrylowo- β -dwumetyloaminoetylowego o wzorze



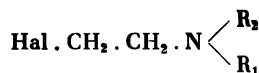
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania biologicznie czynnych za-

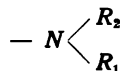
sadowych eterów, znamienny tym, że trzeciorzędowe alkohole o wzorze ogólnym



kondensuje się z podstawionymi haloidkami β -aminoetylu o wzorze ogólnym



przy czym *Hal* oznacza chlor lub brom, a R_1 , R_2 , R_3 oznaczają jednakowe lub różne grupy alkylowe, albo też cała grupa



oznacza resztę drugorzędowej, heterocyklicznej aminy.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że kondensację przeprowadza się w obecności amidku sodu jako środka kondensującego, w podwyższonej temperaturze i w obojętnym środowisku
3. Sposób według zastrz. 1, 2, znamienny tym, że produkty wyosobnia się przez destylację pod próżnią i przeprowadza się przez zobojętnianie w sole.

Spofa, Spojené farmaceutické závody, národní podnik

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych