



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 11.VI.1963 (P 101 861)

Pierwszeństwo: 15.VI.1962 dla zastrz. 1 i 2
Francja

Opublikowano: 12. VII. 1966

Kl. 12p, 6

MKP C 07 d 51/70

UKD

Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S. A., Paryż (Francja)

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej

Sposób wytwarzania czwartorzędowych związków amoniowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania czwartorzędowych związków amoniowych o wzorze ogólnym 1, w którym R' i R'' są takie same lub różne i oznaczają rodniki alkilowe alkenylowe, hydroksyalkilowe, hydroksyalkoksyalkilowe, aralkilowe lub aralkenylowe, a X oznacza atom chlorowca, korzystnie chlor lub brom, albo rodnik A-SO₂O-, w którym A oznacza rodnik alkiloksyłowy, alkilowy, hydroksyalkilowy lub jednopierścieniowy aryłowy. Jako rodniki R' i R'' można wymienić zwłaszcza rodniki metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, alilowy, β-hydroksyetyłowy, 2-(β-hydroksyalkoksy)-etyłowy, benzylowy, fenetyłowy, cynamylowy. Jako rodniki A-SO₂O- można wymienić zwłaszcza rodniki metoksylsulfonyłoksyłowy, metanosulfonyłoksyłowy, etoksy sulfonyloksyłowy etanosulfonyłoksyłowy, β-hydroksyetasulfonyłoksyłowy benzenosulfonyłoksyłowy i p-toluenosulfonyłoksyłowy.

Rodniki alkilowe i alkenylowe, jak również grupy alkilowe i alkenylowe, różnych innych rodników posiadają 1—5 atomów węgla, grupy aryłowe są jednopierścieniowymi grupami aryłowymi, a atomy węgla pierścienia piperazyny mogą posiadać jeden lub kilka rodników alkilowych, a zwłaszcza metylowy.

Związki o wzorze ogólnym 1, według wynalazku wytwarza się przez czwartorzędowanie związku o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza atom wodoru lub symbol R', oznaczający rodnik alkilo-

2

wy, alkenylowy hydroksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy, aralkilowy lub aralkenylowy.

To czwartorzędowanie można przeprowadzić działaniem związku o wzorze ogólnym R''X, w którym R'' i X mają znaczenie podane poprzednio. Korzystnie jest prowadzić reakcję w środowisku rozpuszczalnika polarnego, najlepiej w acetonie lub w niższym alkoholu alifatycznym, w temperaturze otoczenia lub przy lekkim podgrzewaniu. Jako związek o wzorze R''X można stosować zwłaszcza chlorki lub bromki metylu, etylu, propylu, alilu, butylu, benzylu, β-fenyletylu lub cynamylu, chlorohydryny i bromohydryny glikolu etylenowego lub glikolu trójmetylenowego, siarczany metylu lub etylu, metylosulfoniany, etylosulfoniany, izetioniany, benzenosulfoniany lub p-toluenosulfoniany metylu, etylu, propylu, butylu, benzylu, β-fenyletylu lub cynamylu.

Związki o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się działaniem zdolnego do reakcji estru o wzorze ogólnym 3, w którym X ma znaczenie podane poprzednio, a zwłaszcza oznacza atom chlorowca lub grupę metylosulfonyłoksyłową albo p-toluenosulfonyłoksyłową, na pochodną piperazyny o wzorze ogólnym 4, w którym R ma znaczenie podane poprzednio.

Korzystnie jest prowadzić reakcję w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodór aromatyczny, korzystnie w tempe-

raturze wrzenia rozpuszczalnika i stosować jako środek kondensujący nadmiar pochodnej piperazyny o wzorze 4.

Związki o wzorze ogólnym 1 można wytwarzać również działaniem aminy o wzorze ogólnym 5, w którym R' i R'' mają znaczenie podane poprzednio, na pochodną dwubenzocykloheptadienu o wzorze ogólnym 6, w którym B i B' są takie same lub różne i oznaczają rodniki etylenowe lub etylenowe podstawione jednym lub kilku rodnikami alkilowymi, a X ma znaczenie podane poprzednio.

Reakcję korzystnie prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika polarnego, takiego jak alkohol, aceton lub nitrobenzen, ogrzewając reagenty do temperatury 50—150°. Zwłaszcza korzystnie reakcję prowadzi się w niższym alkoholu alifatycznym, w temperaturze wrzenia, stosując aminę o wzorze 5 w nadmiarze w stosunku do ilości obliczonej teoretycznie, a mianowicie co najmniej dwie cząsteczki aminy na 1 cząsteczkę związku o wzorze ogólnym 6.

Można także, przy zastosowaniu znanych metod przejść ze związku o wzorze ogólnym 1 do innego związku o tym samym wzorze, przeprowadzając podstawnik oznaczony symbolem X w inny podstawnik dla symbolu X. W tym przypadku korzystnie stosuje się jako produkt wyjściowy związek o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom chloru.

W przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 sposobem, który obejmuje jednocześnie syntezę pierścienia piperazyny, pożądane jest stosowanie jako produktu wyjściowego związku o wzorze ogólnym 6, w którym X stanowi atom chlorowca i następnie ewentualnie stosowanie wyżej podanego sposobu w celu otrzymania związku o wzorze ogólnym 1, posiadającego pożądane ugrupowanie X.

Czwartorzędowe związki amoniowe wytworzone sposobem według wynalazku są substancjami o działaniu spazmolitycznym. Ponadto wykazują one bardzo silne działanie ganglioplegiczne na układ parasympatyczny i działanie podobne do atropiny.

Z punktu widzenia farmakologii czwartorzędowe związki amoniowe wytworzone sposobem według wynalazku różnią się od odpowiednich związków trzeciorzędowych przez swoją 10—20 razy większą aktywność na skurcz odosobnionego jelita królika, wywołany przez acetylocholinę, przez co najmniej 15 razy słabszą aktywność na skurcz odosobnionego jelita królika wywołany przez chlorek baru i kilkadziesiąt razy silniejsze działanie ganglioplegiczne na układ parasympatyczny (zniesienie nadciśnienia wywołane przez podrażnienie gałązek obwodowych nerwu błędnego u kota będącego pod działaniem chloralu) i przez wyraźniejsze działanie atropinowe (zniesienie nadciśnienia wywołanego zastrzykami dożylnymi acetylocholino).

Z punktu widzenia klinicznego, czwartorzędowe sole amoniowe otrzymane sposobem według wynalazku wykazują właściwości spazmolityczne blokując wybiórczo przewodnictwo podnięt nerwo-

wych parasympatycznych na synapsach zwojowych. Łączą więc one korzyści jakie dają atropina i środki ganglioplegiczne bez ich ujemnych stron. Właściwości te są wyraźniejsze i występują bardziej przejrzysto, niż u odpowiednich zasad trzeciorzędowych, które przeciwnie wykazują działanie spazmolityczne bezpośrednie, bardziej uwydatnione na włóknie mięśni gładkich.

Związki o wzorze ogólnym 1 można stosować pojedynczo lub w połączeniu kilku takich związków, same lub w obecności rozcieńczalnika lub powłoki ochronnej, zwłaszcza doustnie, doodbytniczo i pozajelitowo.

Przytoczone przykłady nie ograniczają zakresu wyjaśniają realizowanie wynalazku w praktyce.

Przykład I. Do roztworu 9,9 g 5-(4-metylopiperazyno)-dwubenzo/a, d/ -cykloheptadienu w 200 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się po kropli w ciągu 10 minut roztwór 4,3 g siarczany metylu w 10 cm³ bezwodnego acetonu. Temperatura podnosi się z 22° do 27°. Następnie odstawia się na okres 3 godzin, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej zrównała się z temperaturą otoczenia. Krystalizuje biały produkt. Kryształki odsąca się, przemywa 2 razy w sumie 70 cm³ acetonu bezwodnego i suszy pod próżnią. W ten sposób otrzymuje się 11,9 g metylosiarczany 4-(5-dwubenzo/a, d/ cykloheptadienyl)-1, 1-dwumetylopiperazyny, o temperaturze topnienia około 190-193°.

Wyjściowy 5-(4-metylopiperazyno)-dwubenzo/a, d/cykloheptadien wytwarza się działaniem 1-metylopiperazyny na 5-chlorodwubenzo/a, d/cykloheptadien w sposób podany poniżej.

Do roztworu 9,14 g 5-chlorodwubenzo/a, d/cykloheptadienu w 150 cm³ bezwodnego toluenu dodaje się 8,00 g 1-metylopiperazyny rozpuszczonej w 30 cm³ bezwodnego toluenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym po oziębieniu traktuje 120 cm³ wody destylowanej, 80 cm³ eteru do znieczuleń i 5 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d=1,33).

Warstwę wodną dekantuje się i przemywa 100 cm³ eteru do znieczuleń. Warstwy organiczne łączy się i ekstrahuje 3 razy w całości 440 cm³ 2 normalnego roztworu wodnego kwasu octowego. Roztwory octowe łączy się i przemywa 150 cm³ eteru do znieczuleń i alkaliczuje 50 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d=1,33) rozcieńczonego 50 cm³ wody destylowanej. Wydzielony olej ekstrahuje się trzykrotnie w sumie 400 cm³ eteru do znieczuleń. Roztwory eterowe łączy się, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Otrzymaną pozostałość krystaliczną rozpuszcza się w 12 cm³ wrzącego izopropanolu. Powstałe po oziębieniu kryształki odsąca się, przemywa 2 razy 5 cm³ izopropanolu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 6,45 g 5-(4-metylopiperazyno)-dwubenzo/a, d/cykloheptadienu, o temperaturze topnienia 111°.

5-chlorodwubenzo/a, d/cykloheptadien jest identyczny z otrzymanym według Mychajlyszyn i Protiva, Coll. Czechoslov Chem. Communs 24, 3955-65 (1959)/C.A. 54, 8766 (1960)/.

Przykład II. Do roztworu 8,0 g 5-(4-etylopiperazyno)-dwubenzo/a, d/cykloheptadienu w 60

cm³ bezwodnego acetonu dodaje się po kropki w ciągu 3 minut roztwór 3,3 g siarczanu metylu w 10 cm³ bezwodnego acetonu. Temperatura podnosi się z 24° na 32°. Następnie odstawia się na okres 3 godzin, aby temperatura wyrównała się z temperaturą otoczenia. Krystalizuje biały produkt. Kryształki odsąca się, przemywa 2 razy w całości 20 cm³ bezwodnego acetonu i suszy pod próżnią. W ten sposób otrzymuje się 10,3 g siarczanu metylu 5-(5-dwubenzo/a,d/cykloheptadienyl)-1-metylo-1-etylopiperazyny, o temperaturze topnienia około 168–170°.

Wyjściowy 5-(4-etylopiperazyno)-dwubenzo/a,d/cykloheptadien, o temperaturze topnienia około 90° wytwarza się przez reakcję w toluenie pod chłodnicą zwrotną 1-etylopiperazyny z 5-chlorodwubenzo/a,d/cykloheptadienem postępując według przykładu I przy otrzymywaniu odpowiedniej pochodnej metylowej.

Przykład III. Do roztworu 9,0 g 5-(4-propylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienu w 100 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się po kropki w ciągu 2 minut roztwór 3,5 g siarczanu metylu w 10 cm³ bezwodnego acetonu. Temperatura podnosi się z 25° na 29°. Następnie odstawia się na okres 3 godzin dla wyrównania temperatury z temperaturą otoczenia. Krystalizuje biały produkt. Kryształki odsąca się, przemywa 2 razy w całości 40 cm³ bezwodnego acetonu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się w ten sposób 11,1 g siarczanu metylu 4-(5-dwubenzo/a,d/cykloheptadienyl)-1-metylo-1-propylopiperazyny, o temperaturze topnienia około 201–203°.

Wyjściowy 5-(4-propylopiperazyno)-dwubenzo/a, d/ cykloheptadien, o temperaturze topnienia około 84°, wytwarza się działaniem 1-propylopiperazyny na 5-chlorodwubenzo/a,d/cykloheptadien w toluenie pod chłodnicą zwrotną, postępując jak w przykładzie I dla otrzymania odpowiedniej pochodnej metylowej.

Przykład IV. Do roztworu 8,0 g 5-(4-butylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienu w 75 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się po kropki w ciągu 2 minut roztwór 3,0 g siarczanu metylu w 10 cm³ bezwodnego acetonu. Temperatura podnosi się z 25° na 30°. Odstawia się na okres 3 godzin dla wyrównania temperatury z temperaturą otoczenia. Krystalizuje biały produkt. Kryształki odsąca się, przemywa 2 razy w całości 30 cm³ bezwodnego acetonu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 9,6 g siarczanu metylu 4-(5-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienyl)-1-metylo-1-butylopiperazyny, o temperaturze topnienia około 207–209°.

Wyjściowy 5-(4-butylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadien, o temperaturze topnienia około 78° wytwarza się działaniem 1-butylopiperazyny na 5-chlorodwubenzo /a, d/ cykloheptadien, w toluenie pod chłodnicą zwrotną, postępując jak w przykładzie I w stosunku do odpowiedniej pochodnej metylowej.

Przykład V. Do roztworu 6,0 g 5-(4-hydroksyetylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienu w 30 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się po kropki w ciągu 5 minut roztwór 2,35 g siarczanu

metylu w 10 cm³ bezwodnego acetonu. Temperatura podnosi się z 24° na 27°. Mieszaninę odstawia się na okres 3 godzin dla wyrównania temperatury z temperaturą otoczenia. Krystalizuje biały produkt. Kryształki odsąca się, przemywa dwukrotnie w całości 20 cm³ bezwodnego acetonu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 6,8 g siarczanu metylu 4-(5-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienyl)-1-metylo-1-hydroksyetylopiperazyny, o temperaturze topnienia około 144–146°.

Wyjściowy 5-(4-hydroksyetylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadien, o temperaturze topnienia około 129° wytwarza się działaniem 1-hydroksyetylopiperazyny na 5-chlorodwubenzo /a, d/ cykloheptadien, w toluenie pod chłodnicą zwrotną postępując jak w przykładzie I dla wytworzenia odpowiedniej pochodnej metylowej.

Przykład VI. Do roztworu 10,0 g 5-(4-benzylopiperazyno)-dwubenzo /a,d/ cykloheptadienu w 250 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się po kropki w ciągu 2 minut roztwór 3,4 g siarczanu metylu w 10 cm³ bezwodnego acetonu. Temperatura utrzymuje się na 25°. Powoli krystalizuje produkt. Po 18 godzinach, w temperaturze otoczenia odsąca się kryształki, przemywa dwa razy w sumie 40 cm³ bezwodnego acetonu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 10,5 siarczanu metylu 4-(5-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienyl)-1-metylo-1-benzylopiperazyny o temperaturze topnienia około 218–222°.

Wyjściowy 5-(4-benzylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadien, o temperaturze topnienia około 120–121° wytwarza się działaniem 1-benzylopiperazyny na 5-chlorodwubenzo /a, d/ cykloheptadien w toluenie pod chłodnicą zwrotną.

Przykład VII. Do roztworu 9,0 g 5-(4-izopropylpiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienu w 50 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się po kropki w ciągu 2 minut roztwór 3,5 g siarczanu metylu w 10 cm³ bezwodnego acetonu. Temperatura podnosi się z 25° na 30°. Odstawia się na 3 godziny do oziębienia do temperatury otoczenia. Krystalizuje biały produkt. Kryształki odsąca się, przemywa dwukrotnie w całości 30 cm³ bezwodnego acetonu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się w ten sposób 10,0 g siarczanu metylu 4-(5-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienyl)-1-metylo-1-izopropylpiperazyny, o temperaturze topnienia około 201–203°.

Wyjściowy 5-(4-izopropylpiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadien, o temperaturze topnienia około 87° otrzymuje się działaniem 1-izopropylpiperazyny na 5-chlorodwubenzo /a, d/ cykloheptadien w toluenie pod chłodnicą zwrotną.

Przykład VIII. Do roztworu 8,0 g 5-(4-cynamylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienu w 150 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się po kropki w ciągu 2 minut roztwór 2,6 g siarczanu metylu w 10 cm³ bezwodnego acetonu. Temperatura podnosi się z 25° na 28°. Następnie mieszaninę reakcyjną odstawia się na 5 godzin w temperaturze otoczenia. Powoli krystalizuje produkt. Kryształki odsąca się, przemywa dwa razy w sumie 30 cm³ bezwodnego acetonu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 9,8 g siarczanu metylu 4-(5-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienyl)-1-metylo-1-cyna-

mylopiperazyny, o temperaturze topnienia około 214—216°.

Wyjściowy 5-(4-cynamylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadien, o temperaturze topnienia około 142° wytwarza się działaniem 1-cynamylopi-
perazyny na 5-chlorodwubenzo /a, d/ cyklohepta-
dien w toluenie pod chłodnicą zwrotną.

Przykład IX. Do roztworu 5,5 g 5-(4-fenetylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienu w 50 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się po kropli w ciągu 2 minut 1,8 g siarczany metylu rozpuszczonego w 10 cm³ bezwodnego acetonu. Temperatura podnosi się z 25° na 30°. Odstawia się na trzy godziny celem wyrównania temperatury mieszaniny z temperaturą otoczenia. Krystalizuje biały produkt. Kryształki odsąca się, przemywa 2 razy w sumie 20 cm³ bezwodnego acetonu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 6,4 g siarczany metylu 4-(5-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienyl)-1-metylo-
-1-fenetylopiperazyny, o temperaturze topnienia około 160—170°.

Wyjściowy 5-(4-fenetylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadien, o temperaturze topnienia 99—100° wytwarza się działaniem 1-fenetylopiperazyny na 5-chlorodwubenzo /a, d/ cykloheptadien w toluenie z ogrzewaniem pod chłodnicą zwrotną.

Przykład X. Do roztworu 5,8 g 5-(4-hydroksyetoksyetylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienu w 25 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się 4,5 cm³ roztworu bromku metylu w bezwodnym acetonie (zawierającego 3,8 mola bromku metylu w litrze roztworu). Produkty reakcji pozostawia się na okres 24 godzin w temperaturze otoczenia w szczelnej butli. Krystalizuje produkt. Kryształki odsąca się, przemywa dwa razy w sumie 30 cm³ bezwodnego acetonu i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 7,9 g bromku 4-(5-dwubenzo /a, d/ cykloheptadienyl)-1-metylo-1-
hydroksyetoksyetylopiperazyny, o temperaturze topnienia około 150°.

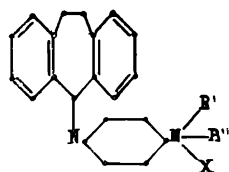
Wyjściowy 5-(4-hydroksyetoksyetylopiperazyno)-dwubenzo /a, d/ cykloheptadien wytwarza się działaniem 1-hydroksy-etoksyetylopiperazyny na 5-chlorodwubenzo /a, d/ cykloheptadien w toluenie i ogrzewaniem pod chłodnicą zwrotną. Dwuchlorodurek ma temperaturę topnienia około 170°.

Zastrzeżenia patentowe

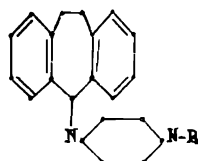
1. Sposób wytwarzania czwartorzędowych związków amoniowych o wzorze ogólnym 1, w którym R' i R'' są takie same i oznaczają rodniki

alkilowe, hydroksyalkilowe, hydroksyalkoksyalkilowe, aralkilowe, a X oznacza atom chlorowca lub rodnik o wzorze A-SO₂-O-, w którym A oznacza grupę alkiloksyłową, alkilową, hydroksyalkilową lub jednopierścieniową aryłową, a atomy węgla pierścienia piperazyny mogą ewentualnie posiadać jeden lub kilka rodników alkilowych, **znamienny tym**, że działaniem związku o wzorze XR'', w którym symbole mają znaczenie podane poprzednio, czwartorzęduje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza atom wodoru lub symbol R', którego znaczenie podano poprzednio, przy czym atomy węgla pierścienia piperazyny mogą posiadać jeden lub kilka rodników alkilowych.

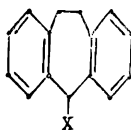
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że działa się aminą o wzorze ogólnym 5, w którym R' i R'' ma wyżej podane znaczenie na pochodną dwubenzo /a, d/ cykloheptadienu o wzorze ogólnym 6, w którym B i B' są takie same lub różne i oznaczają rodniki etylenowe lub etylenowe podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, a X ma znaczenie podane poprzednio lub przeprowadza się związek o wzorze ogólnym 1 w inny związek również o wzorze 1 przez przeprowadzenie podstawnika oznaczonego symbolem X w inny podstawnik symbolu X w znany sposób.
3. Sposób według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym symbole R' i R'' mogą być różne i oprócz znaczenia podanego w zastrz. 1 oznaczają rodniki alkenylowe lub aralkenylowe, a X ma znaczenie podane w zastrz. 1, **znamienny tym**, że działaniem związków o wzorze ogólnym XR'', w którym symbole mają znaczenie podane powyżej, czwartorzęduje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza atom wodoru lub symbol R', którego znaczenie podano poprzednio, przy czym atomy węgla pierścienia piperazyny mogą posiadać jeden lub kilka rodników alkilowych.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 3, **znamienna tym**, że działa się aminą o wzorze ogólnym 5, w którym R' i R'' mają znaczenie podane w zastrz. 3, na pochodną dwubenzo /a, d/ cykloheptadienu o wzorze ogólnym 6, w którym symbole mają znaczenie podane w zastrz. 2.



WZÓR 1



WZÓR 2



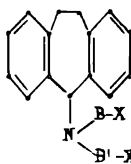
WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6