

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

51543

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 15.VI.1964 (P 104 882)

Pierwszeństwo:

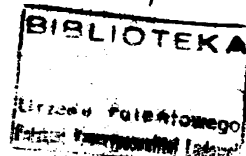
Opublikowano: 20.VII.1966

Kl. 12 o, 11

MKP C 07 c

93/20

UKD



Współtwórcy wynalazku: prof. dr Anna Chrzęszczewska, dr Nikodem Iciek

Właściciel patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania czwartorzędowych soli amoniowych dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania czwartorzędowych soli amoniowych dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, alkil lub aralkil, X oznacza atom chloru, bromu lub jodu albo też anion kwasu organicznego.

Związki te wykazują silne działanie przeciwskurczowe i mogą znaleźć zastosowanie w lecznictwie.

Czwartorzędowe sole amoniowe dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego nie były opisane w literaturze. Znany jest sposób wytwarzania chlorowodoru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego, o wzorze 2, (Acta Chim. Ł.T.N., t. 6, str. 33, 1960 r. A. Chrzęszczewska, N. Iciek, W. Kirkor).

Stwierdzono, że w oparciu o zasadowy ester dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego, o wzorze 3, można otrzymać szereg czwartorzędowych soli amoniowych. W tym celu chlorowodorek dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego, o wzorze 2, ogrzewa się z bezwodnym węglanem potasu w środowisku organicznego rozpuszczalnika, jak na przykład octanu etylu lub acetonu, utrzymując temperaturę wrzenia rozpuszczalnika w ciągu około 3 godzin, po czym przesącza się produkt poreakcyjny i do przesącza, zawierającego ester N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowy kwasu dwufenylooctowego, o wzorze 3, o temperaturze około 0° lub pokojowej wprowadza

2

bromowodór, jodowodór, chlorowcoalkil, chlorowcoaralkil lub odpowiedni kwas organiczny. Produkt reakcji odstawia się do krystalizacji lub ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin i po tym czasie odstawia do krystalizacji. Wykrystalizowany związek odsącza się i ewentualnie przekrystalizowuje z organicznego rozpuszczalnika, jak na przykład z octanu etylu, acetonu albo też z mieszaniny rozpuszczalników takich, jak octan etylu, aceton, benzen, ligroina, etanol, metanol.

Niżej podane przykłady wykonania wynalazku wyjaśniają bliżej jego istotę.

Przykład 1. W kolbce umieszcza się 7,6 g chlorowodoru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego, dodaje 5 g bezwodnego węglanu potasu i 40 ml octanu etylu. Zawartość kolbki miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przy słabym wrzeniu rozpuszczalnika w ciągu 3 godzin, a następnie produkt reakcji przesącza się i osad przemywa octanem etylu. Do przesącza o temperaturze około 0° wprowadza się 2 g suchego bromowodoru i dodaje 10 ml ligroiny, po czym otrzymany roztwór odstawia do krystalizacji w chłodnym miejscu. Na drugi dzień krystaliczny osad odsącza się i przemywa. Otrzymuje się 7,5 g bromowodoru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego. 2,3 g surowego produktu ogrzewa się w 23 ml etanolu i gorący roztwór przesącza, a do przesącza wprowadza się 15 ml ligroiny i powstały roztwór odstawia do krystaliza-

cji. Na drugi dzień osad odsącza się i suszy, uzyskuje się 1,7 g czystej substancji w postaci igiełek o temperaturze topnienia 77—78°.

Przykład II. Do roztworu zasadowego estru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego w octanie etylu, otrzymanego z 7,6 g chlorowodoru wymienionego estru jak w przykładzie I, o temperaturze około 0° wprowadza się 2,5 g suchego jodowodoru i otrzymany roztwór odstawia się do krystalizacji w chłodnym miejscu. Na drugi dzień krystaliczny osad odsącza się i suszy na powietrzu. Otrzymuje się 8,5 g produktu. 2,5 g surowego produktu w 20 ml octanu etylu ogrzewa się, roztwór przesącza i do przesącza dodaje się 20 ml ligroiny i roztwór odstawia do krystalizacji. Krystaliczny osad w postaci blaszek odsącza się i suszy. Uzyskuje się 2 g jodowodoru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego o temperaturze topnienia 66—67°.

Przykład III. Do roztworu zasadowego estru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego w octanie etylu, otrzymanego z 7,6 g chlorowodoru powyższego estru jak w przykładzie I, o temperaturze około 0° wprowadza się 10 g bromku metylu i roztwór odstawia do krystalizacji. Osad odsącza się i suszy. Uzyskuje się 8 g produktu. 7 g surowego produktu ogrzewa się w 35 ml etanolu z dodatkiem 25 ml benzenu, po czym otrzymany roztwór przesącza i do przesącza dodaje jeszcze 10 ml benzenu i roztwór odstawia do krystalizacji. Na drugi dzień osad odsącza się i po wysuszeniu uzyskuje się 5,8 g metylobromku dwufenylooctanu B-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego o temperaturze topnienia 128—129°.

Przykład IV. Do roztworu zasadowego estru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego w acetonie, otrzymanego jak w przykładzie I z 7,6 g chlorowodoru wymienionego estru w 40 ml acetonu, o temperaturze pokojowej wprowadza się 10 g jodku metylu i odstawia roztwór do krystalizacji. Po dwóch dniach krystaliczny osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się 7,8 g metylojodku dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego o temperaturze topnienia 123—124°.

Przykład V. Do roztworu zasadowego estru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego w octanie etylu o temperaturze około 0°, otrzymanego z 7,6 g chlorowodoru tego estru jak w przykładzie I, wprowadza się 10 g bromku etylu i roztwór odstawia do krystalizacji. Po upływie ośmiu dni osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się 7 g produktu. 1 g surowego produktu w 15 ml octanu etylu z dodatkiem 5 ml metanolu ogrzewa się i roztwór przesącza, po czym przesącz odstawia do krystalizacji. Krystaliczny osad w postaci blaszek odsącza się i suszy. Otrzymuje się 0,6 g etylobromku dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego o temperaturze topnienia 126—127°.

Przykład VI. Do roztworu zasadowego estru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego w octanie etylu, otrzymanego z 3,8 g chlorowodoru wymienionego estru w 25 ml octanu etylu jak w przykładzie I, o temperaturze pokojo-

wej wprowadza się 6 g jodku etylu i utworzony roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze słabego wrzenia rozpuszczalnika w ciągu 3 godzin, przesącza i odstawia do krystalizacji. Otrzymuje się 2,5 g produktu. Do 1 g surowego produktu wprowadza się 20 ml octanu etylu i 4 ml etanolu, a następnie ogrzewa do rozpuszczenia się osadu. Roztwór przesącza się i odstawia do krystalizacji. Uzyskuje się 0,5 g etylojodku dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego o temperaturze topnienia 129—131°.

Przykład VII. Do roztworu zasadowego estru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego w octanie etylu o temperaturze pokojowej, otrzymanego z 7,6 g chlorowodoru powyższego estru jak w przykładzie I, wprowadza się 10 g bromku allilu. Z utworzonego roztworu wydziela się krystaliczny osad, który na drugi dzień odsącza się i suszy. Otrzymuje się 8 g produktu. 4 g surowego produktu w 40 ml octanu etylu z dodatkiem 6 ml metanolu ogrzewa się do rozpuszczenia osadu i roztwór przesącza. Na drugi dzień krystaliczny osad odsącza się i suszy. Uzyskuje się 2,5 g alilobromku dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego o temperaturze topnienia 110—111°.

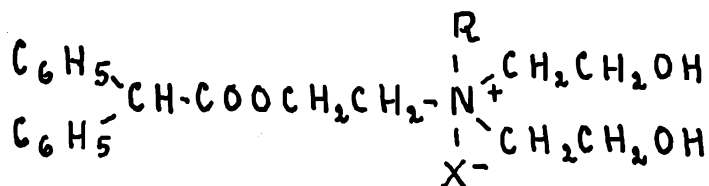
Przykład VIII. Do roztworu zasadowego estru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego w octanie etylu, otrzymanego z 3,8 g chlorowodoru powyższego estru jak w przykładzie I, wprowadza się roztwór 2,3 g kwasu pikrynowego w 20 ml octanu etylu, po czym ogrzewa 3 godziny pod chłodnicą zwrotną przy słabym wrzeniu rozpuszczalnika. Do produktu poreakcyjnego dodaje się 35 ml ligroiny i 20 ml benzenu. Z powstałego roztworu wydziela się olej, który powoli krystalizuje. Na drugi dzień osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się 5,2 g produktu. Do 4 g surowego produktu wprowadza się 35 ml metanolu i 25 ml ligroiny, mieszaninę ogrzewa do rozpuszczenia osadu i gorący roztwór przesącza, a przesącz odstawia do krystalizacji. Na drugi dzień osad w postaci długich igieł odsącza się i suszy. Uzyskuje się 3,6 g pikrynianu dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego o temperaturze topnienia 109—110°.

Zastrzeżenie patentowe

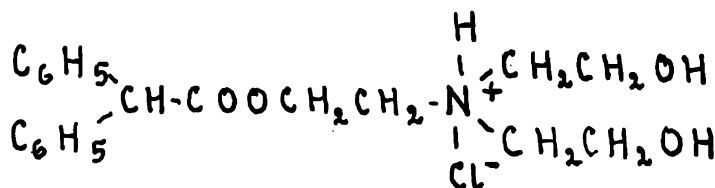
Sposób wytwarzania czwartorzędowych soli amoniowych dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, alkil lub aralkil, X oznacza atom chloru, bromu, jodu lub anion kwasu organicznego, znamienny tym, że do zasadowego estru dwufenylooctanu N-bis-(2'-hydroksyetylo)-2-aminoetylowego, o wzorze 3, w organicznym rozpuszczalniku, jak na przykład w octanie etylu lub acetonie, w temperaturze około 0° lub pokojowej wprowadza się odpowiedni chlorowcowodór, jak na przykład bromowodór lub jodowodór, albo chlorowcoalkil, jak na przykład bromek lub jodek metylu, bromek lub jodek etylu, bromek allilu, albo też kwas organiczny, jak na przykład kwas pikrynowy,

po czym mieszaninę reakcyjną odstawia się do krystalizacji albo ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przy słabym wrzeniu rozpuszczalnika w ciągu kilku godzin i po czym odstawia do krystalizacji, a następnie krystaliczny produkt oddziela się i ewentualnie

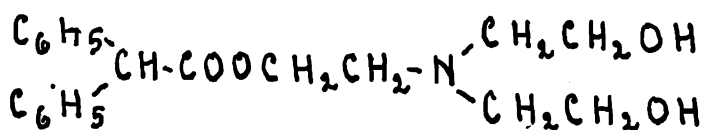
przekrystalizowuje się z organicznego rozpuszczalnika, jak na przykład z octanu etylu lub acetonu, albo też z mieszaniny rozpuszczalników takich, jak octan etylu, aceton, benzen, ligroina, etanol, metanol.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3.