

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61681

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 24

Zgłoszono: 09.IX.1966 (P 116 403)

Pierwszeństwo: 05.X.1965 Austria

MKP C 07 d, 89/04

Opublikowano 5.I.1971

UKD

Współtwórcy wynalazku: Matthias Pailer, Friedrich Takacs, Wolfgang Streicher

Właściciel patentu: Rowa-Wagner K. G. Arzneimittelfabrik, Bensberg
(Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych dwuoksolanów, oksatiolanów, dwutiolanów i ich soli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwuoksolanów, oksatiolanów, dwutiolanów i ich soli o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe lub różne rodniki fenyłowe, alkilowe lub cykloalkilowe, ewentualnie podstawione zwłaszcza rodnikami alkilowymi lub grupami alkoksylowymi, R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, przy czym oba podstawniki R mogą być jednakowe lub różne, n oznacza liczbę całkowitą 1—4, X oznacza atom tlenu lub siarki, zaś A oznacza atom chlorowca lub grupę o ogólnym wzorze 2, 3 lub 4, w których to wzorach R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—8 atomach węgla, albo też R_4 i R_5 razem z atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny. W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania soli addycyjnych związków o wzorze 1 z kwasami. Związki te mają silne działanie spazmolityczne.

Znane środki spazmolityczne są przeważnie pochodnymi dwóch alkaloidów występujących w przyrodzie, a mianowicie atropiny i papaweryny. Jako pochodne atropiny stosuje się przeważnie estry kwasu dwufenyloglikolowego lub kwasów pokrewnych z alkoholami zawierającymi grupę aminową. Szczególnie skuteczne są związki, w których grupa OH kwasu dwufenyloglikolowego jest zeteryfikowana różnymi grupami alifatycznymi, przy czym eteryfikacja ta stanowi zawsze oddzielną fa-

2

zę procesu syntezy tych związków. Te estry kwasu dwufenyloglikolowego mają działanie podobne do działania atropiny, przy czym działają one wyraźnie neurotropowo, a okres ich działania jest stosunkowo krótki.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku zawierają w cząsteczce równocześnie ugrupowanie eterowe i estrowe, przy czym oba te ugrupowania wytwarza się w jednej fazie procesu, co stanowi poważną zaletę tego sposobu. Związki te nieoczekiwanie działają zarówno neurotropowo jak i muskulotropowo, przy czym ich działanie muskulotropowe, znane dotychczas tylko u pochodnych papaweryny, jest szczególnie silne, a mianowicie jest do 20 razy silniejsze od działania papaweryny. Poza tym szczególnie cenną właściwością związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest długi okres ich działania. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że okres ten jest 2—3 razy dłuższy od okresu działania znanych środków spazmolitycznych. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są dobrze rozpuszczalne w wodzie i odporne na łagodne działanie kwasów i zasad. Toksyczność tych związków jest nieznaczna i ich LD_{50} leży znacznie powyżej dawki skutecznej, toteż mogą one być bezpiecznie stosowane.

Sposób według wynalazku polega na tym, że kwas o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji

ze związkiem o ogólnym wzorze 6, w którym R, n i A mają wyżej podane znaczenie, a B oznacza grupę dwuchlorowcometylenową lub grupę aldehydową albo jej pochodne, na przykład pochodną acetalową, tioacetalową lub związek addycyjny z kwaśnym siarczynem, po czym jeżeli w otrzymanym produkcie o ogólnym wzorze 1 symbol A oznacza atom chlorowca, wówczas związek ten ewentualnie poddaje się następnie reakcji ze związkiem o wzorze 7, 8 lub 9, w których to wzorach R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, a D oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego. Otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól, działając nań kwasem.

Reakcję związków o wzorach 5 i 6, w których wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się w temperaturze 0—130°C, korzystnie w obecności kwasu, zwłaszcza lodowatego kwasu octowego, który może równocześnie stanowić rozpuszczalnik mieszaniny reakcyjnej.

Jako związki o wzorze 5 stosuje się na przykład kwas dwufenyloglikolowy, kwas dwufenyloglikolowy o wzorze 10, kwas fenylocykloheksyloglikolowy, kwas dwucykloheksyloglikolowy i kwas dwufenylenoglikolowy o wzorze 11. Jako związki o wzorze 6 stosuje się na przykład dwuetyloacetaldehydów takich jak aldehyd β -chloropropionowy, β -N-dwumetylopropionowy, β -N-dwuetylopropionowy, β -N-piperydylopropionowy α , α -dwumetylo- β -N-dwuetyloaminopropionowy lub β -tiometylopropionowy. Nieznane dotychczas dwuetyloacetaldehyd β -N-dwumetylopropionowego, β -N-dwuetylopropionowego i β -N-piperydylopropionowego wytwarza się z dwuetyloacetaldehydu β -chloropropionowego i dwumetyloaminy, dwuetyloaminy lub piperydiny. Reakcję tę prowadzi się w sposób stosowany przy wytwarzaniu analogicznych znanych związków, a mianowicie przez ogrzewanie do wrzenia w środowisku obojętnego rozpuszczalnika lub przez ogrzewanie samych tylko reagentów w zalutowanej rurze.

Sposób wytwarzania tej klasy związków np. z wolnego aldehydu i kwasu dwufenyloglikolowego jest znany. Nie jest natomiast znany sposób według wynalazku, umożliwiający drogą doboru określonych związków o wzorze ogólnym 6 wytwarzanie nowych produktów końcowych. Należy podkreślić, że aminoaldehydy w wolnej postaci są związkami nietrwałymi i zastosowanie zgodnie z wynalazkiem reakcji acetalu tych aminoaldehydów z kwasem dwufenyloglikolowym umożliwia nowy sposób wytwarzania związków o cennych właściwościach leczniczych.

Wynalazek jest bliżej wyjaśniony w następujących przykładach:

Przykład I. Chlorowodorek 2-(β -N-dwumetyloaminoetylo)-4,4-dwufenylo-1,3-dwuoksolanonu-5.

23 g (0,1 mola) kwasu dwufenyloglikolowego i 18,3 g (0,11 mola) dwuetyloacetaldehydu β -(N-dwumetylo)-propionowego rozpuszcza się w 200 ml lodowatego kwasu octowego i do roztworu wprowadza mieszając w temperaturze pokojowej suchy gazowy chlorowódor aż do nasycenia, po czym mieszaninę pozostawia się na przeciąg jednej godziny. Po oddestylowaniu lodowatego kwa-

su octowego w niskiej temperaturze pod zmniejszonym ciśnieniem produkt reakcji wlewa się do wody z lodem, zobojętnia stałym wodorowęglanem sodowym i ekstrahuje eterem dwuetylowym.

Po osuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje surowy olej, który oczyszcza się metodą chromatografii na żelu krzemionkowym w postaci kolumny o średnicy 0,05—0,2 mm. Eluuje się za pomocą chloroformu z dodatkiem wzrastających ilości metanolu. Następnie jednolity produkt uzyskany na drodze chromatografii cienkowarstwowej na SiHF₂₅₄ przy użyciu chloroformu jako fazy rozwijającej rozpuszcza się w absolutnym eterze dwuetylowym, a następnie oziębiony roztwór nasycza suchym gazowym chlorowodem. Wytrącony produkt po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu z eterem dwuetylowym ma temperaturę topnienia 175—178°C.

Przykład II. Chlorowodorek 2-(β -N-piperydyloetylo)-4,4-dwufenylo-1,3-dwuoksolanonu-5.

33 g (0,14 mola) kwasu dwufenyloglikolowego i 22 g (0,13 mola) dwuetyloacetaldehydu β -chloropropionowego rozpuszcza się przez podgrzanie w 100 ml lodowatego kwasu octowego. Po oziębieniu do temperatury 40°C wprowadza się stale mieszając w ciągu 2,5 godzin wolny strumień suchego gazowego chlorowodoru. Po odparowaniu lodowatego kwasu octowego pod zmniejszonym ciśnieniem pozostały olej rozpuszcza się CH₂Cl₂, po czym dodaje stałego KHCO₃. Po zakończeniu wydzielania się CO₂ dodaje się wody, a fazę organiczną zobojętnia za pomocą roztworu KHCO₃. Po osuszeniu odparowuje się rozpuszczalnik i pozostały olej przedestylowuje pod ciśnieniem 0,001 mm Hg w temperaturze 120—130°C, otrzymując chlorowodorek 2-(β -chloroetylo)-4,4-dwufenylo-1,3-dioksolanonu-5. Związek ten utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin z roztworem 12 g bezwodnej pferydiny w 120 ml absolutnego benzenu, przy czym wydziela się 6 g chlorowodoru piperydiny, który odsąca się i roztwór benzenowy odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości chloroformu i wlewa do krótkiej suchej kolumny napełnionej tlenkiem glinu, po czym eluuje się chloroformem. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskuje się olej, który rozpuszcza się w absolutnym eterze dwuetylowym i do chłodzonego roztworu wprowadza bezwodny gazowy chlorowódor. Otrzymany osad odsąca się i przekrystalizowuje z mieszaniny izopropanol/eter. Temperatura topnienia produktu wynosi 193—199°C.

W analogiczny sposób wytwarza się niżej podane związki, przy czym w dwóch pierwszych przypadkach zamiast dwuacetalu odpowiednich aminoaldehydów stosuje się trwałe wolne aldehydy:

a) 2-(α - α -dwumetylo- β -N-dwumetyloamino)-4,4-dwufenylo-1,3-dioksolanon-5, wolna zasada — olej, chlorowodorek — olej

b) 2-(β -tiometyloetylo)-4,4-dwufenylo-1,3-dioksolanon-5, wolna zasada — olej, sól sulfoniowa z CH₃J — olej

c) 2-(β -N-dwuetyloaminoetylo)-4,4-dwufenylo-1,3-

-dioksolanon-5, wolna zasada — olej, chlorowodorek temperatura topnienia 166—173°C

d) 2-(β -N-dwuetyloaminoetylo-)-4-dwufenyleno-1,3-dioksolanon-5, wolna zasada — olej, chlorowodorek — temperatura topnienia 202—204°C

e) 2-(β -N-dwuetyloaminoetylo-)-4-cykloheksylo-4-fenylo-1,3-dioksolanon-5, wolna zasada — olej, chlorowodorek — temperatura topnienia 187—190°C

f) 2-(β -N-dwuetyloaminoetylo-)-4,4-dwucykloheksylo-1,3-dioksolanon-5, wolna zasada — olej, chlorowodorek — temperatura topnienia 194—197°C.

Przy wytwarzaniu niżej podanych związków, zamiast kwasu dwufenyloglikolowego stosuje się kwas dwufenyloglikolowy:

g) 2-(β -N-dwumetyloaminoetylo-)-4,4-dwufenylo-1,3-oksatiolanon-5, wolna zasada — olej, chlorowodorek — temperatura topnienia 161—164°C.

h) 2-(β -N-dwuetyloaminoetylo-)-4,4-dwufenylo-1,3-oksatiolanon-5, wolna zasada — olej, chlorowodorek — temperatura topnienia 161—166°C.

i) 2-(β -N-piperydyloetylo-)-4,4-dwufenylo-1,3-oksatiolanon-5, wolna zasada ma konsystencję oleju

k) 2-(β -N-dwuetyloaminoetylo-)-4-fenylo-4-(p-metoksyfenylo-)-1,3-dioksolanon-5, wolna zasada — olej, chlorowodorek — temperatura topnienia 163—165°C.

Wyżej przytoczone związki odznaczają się intensywną absorpcją grupy karbonylowej w analizie widmowej w zakresie podczerwieni. Absorpcja ta występuje przy pochodnych kwasu dwufenyloglikolowego przy długości 1800 cm^{-1} , a przy pochodnych kwasu dwufenyloglikolowego przy długości 1780 cm^{-1} . Właściwość ta służy dla charakterystyki tej klasy związków zarówno pod względem jakościowym, jak również do ich oznaczania ilościowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych dwuoksolanów, oksatiolanów, dwutiolanów i ich soli o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają jednakowe

lub różne rodniki fenyłowe, alkilowe lub cykloalkilowe, ewentualnie a podstawione, zwłaszcza rodnikami alkilowymi lub alkoksylowymi, R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, przy czym oba podstawniki R są jednakowe lub różne, n oznacza liczbę 1—4, X oznacza atom tlenu lub siarki zaś A oznacza atom chlorowca lub grupę o wzorze ogólnym 2, 3 lub 4, w których to wzorach R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe zawierające do 8 atomów węgla lub R_4 i R_5 tworzą razem z azotem pierścień heterocykliczny, **znamienny tym**, że kwas o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 i R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 6, w którym R, n i A mają wyżej podane znaczenie, a B oznacza grupę dwuchlorowcometylenową lub grupę aldehydową albo jej pochodne, zwłaszcza pochodną acetalową, tioacetalową lub związek addycyjny z kwaśnym siarczynem, po czym powstały produkt o wzorze 1, w przypadku gdy A oznacza atom chlorowca, ewentualnie poddaje się reakcji ze związkami o wzorze 7, 8 lub 9 w których to wzorach R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a D oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego i otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sól działając nań kwasem.

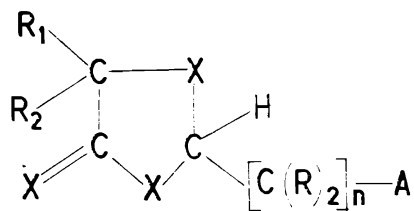
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności kwasu.

3. Sposób według zastrz. 1, 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza w lodowatym kwasie octowym.

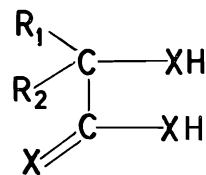
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0—130°C.

5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 5 stosuje się kwas dwufenyloglikolowy, kwas sześciowodorodwufenyloglikolowy lub kwas dwunastowodorodwufenyloglikolowy lub kwas dwufenyloglikolowy.

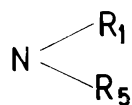
6. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że jako związek o ogólnym wzorze 6 stosuje się aldehyd β -N-dwumetylo- lub aldehyd β -N-dwuetylopropionowy w postaci acetylu dwuetylowego.



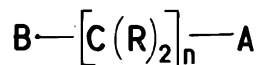
Wzór 1



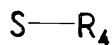
Wzór 5



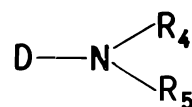
Wzór 2



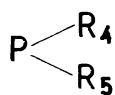
Wzór 6



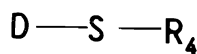
Wzór 3



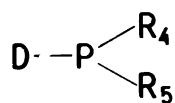
Wzór 7



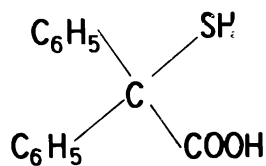
Wzór 4



Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10

