



Cotd 44/08



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44647

Kl. 12 p, 2

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych iminostilbenu

Patent trwa od dnia 23 stycznia 1960 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych iminostilbenu o wzorze ogólnym (I), w którym obydwie X oznaczają wodór, atom chloru lub jednakowe niskocząsteczkowe grupy alkilowe, alkilen oznacza resztę alkilową o 2—6 atomach węgla, a R oznacza niskocząsteczkową resztę hydroksyalkilową lub alkanoiloksyalkilową. Stwierdzono, że N — podstawione iminostilbeny [5 — podstawiona 5-dwubenzo- (b, f) azepina] posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, szczególnie odznaczają się działaniem usmierzającym, przeciwkonwulsyjnym, przeciwalergicznym, przeciwwymiotnym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym.

Sposób wytwarzania związków o wyżej podanym wzorze (I) polega na wprowadzeniu w reakcję zdolnego do reakcji estru związku hydroksylogowego, o wzorze ogólnym (II), w którym X i alkilen mają wyżej podane znaczenie z N — podstawioną piperazyną, o wzorze ogólnym (III), w którym R posiada wyżej podane znaczenie. Odpowiednimi zdolnymi do reakcji estrami

związków o wzorze ogólnym (II) są szczególnie haloidki i estry kwasu arylosulfonowego. Korzystne jest prowadzenie reakcji w obecności 1 mola jodku metalu alkalicznego w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, ogrzewanym do wrzenia pod chłodnicą zwrotną

Przykładami odpowiednich produktów wyjściowych są: 5-(β -chloroetylo)-, 5-(β -chloropropilo)-, 5-(γ -chloropropilo)-, 5-(δ -chlorobutylo)-, 5-(β -p-toluenosulfonyloksyetylo)-, i 5-(γ -p-toluenosulfonyloksypropilo)-iminostilben-, 3, 7, -dwuchloroiminostilben i 3, 7-dwumetyloiminostilben.

Te związki otrzymuje się na przykład przez reakcję iminostilbenu lub jego pochodnych ze zdolnym do reakcji dwuestrem alkanodioli, szczególnie takich, które mają dwa różne składniki kwasowe jak np. α -bromo- β -chloroalkany, α -bromo- ω -chloroalkany i estrami kwasów arylosulfonowych i chloroalkanoli oraz bromoalkanoli.

Jako N — podstawione piperazyny, o wzorze ogólnym (III) wchodzi w grę np. N-(β -hydro-

ksyetylo)-piperazyna, N-(γ -hydroksypropylo)-piperazyna, N-(δ -hydroksybutylo)-piperazyna i N-acetoksyetylopiperazyna.

Następnie wytwarza się również pochodne iminostilbenowe, o wzorze ogólnym (I), działając na związki, o wzorze ogólnym (IV) w którym X i alkilen mają wyżej podane znaczenie, niskocząsteczkowym tlenkiem alkilenowym, zdolnym do reakcji monestrem alkanodiolu lub estrem alkanoolooksykanolu, o wzorze ogólnym (V).

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym (IV) otrzymuje się np. przez reakcję wyżej wymienionego zdolnego do reakcji estru związku, o wzorze ogólnym (II) z łatwo odszczepialną N-acylopiperazyną, jak N-formylo-, N-acetylo- lub N-karbometoksyypiperazyną i hydrolityczne odszczepienie reszty acylowej. Jako przykłady można wymienić 5-(β -piperazynoetylo)- i 5-(γ -piperazynopropylo)-iminostilben, -3, 7-dwuchloroiminostilben i -3, 7-dwumetyloiminostilben.

Związki te można poddawać reakcji np. z tlenkiem etylenu, tlenkiem propylenu, β -chloroetanolem, γ -bromopropanolem, β -chloroetylooctanem i γ -bromopropylooctanem.

Według innej odmiany sposobu wytwarzania otrzymuje się związki o wzorze ogólnym (I), w którym R oznacza resztę alkanooloksyalkilową przez reakcję iminostilbenu lub podstawionego iminostilbenu, o wzorze ogólnym (VI) w którym X posiada wyżej podane znaczenie, ze zdolnym do reakcji estrem 4-alkanoilooksylakiliopiperazynoalkanolu, o wzorze ogólnym (VII) w którym R' oznacza niskocząsteczkową resztę alkanooloksyalkilową, a alkilen posiada wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas. Jako czynnik wiążący kwas stosuje się szczególnie amidek sodowy, wodorek sodowy, amidek litowy, amidek potasowy, jako sam sól, lit lub potas. Przykładem podstawionych iminostilbenów, o wzorze ogólnym (VI) są 3, 7-dwuchloroiminostilben i 3, 7-dwumetyloiminostilben, które można wprowadzać w reakcję np. z 1-(γ -chloropropylo)-4-acetoksyetylopiperazyną lub 1-(γ -chloropropylo)-4-izobutyroksyetylopiperazyną.

Można także wytwarzać związki o wzorze ogólnym (I), w którym R oznacza niskocząsteczkową resztę alkanooloksyalkilową, jeśli 5-chlorokarbonyloiminostilbeny, o wzorze ogólnym (VIII), w którym X ma wyżej podane znaczenie, otrzymywane przez działanie fosgenem na iminostilben, o wzorze ogólnym (VI), poddaje

się reakcji z niskocząsteczkowymi 4-alkanoiloksyalkilopiperazynoalkanolami o wyżej podanym wzorze ogólnym (VII) i otrzymany ester, o wzorze ogólnym (IX), w którym X i R' mają wyżej podane znaczenie ogrzewa się aż do odszczepienia dwutlenku węgla.

Wreszcie można także związki o wzorze ogólnym (I), w którym R oznacza resztę alkanooloksyalkilową, hydrolizować do związków o takim samym wzorze ogólnym, w którym R oznacza resztę hydroksyalkilową. Z drugiej strony można także związki o wzorze ogólnym (I), w którym R oznacza resztę hydroksyalkilową, zstryfikować do związków, o takim samym wzorze ogólnym, w którym R oznacza resztę alkanooloksyalkilową.

Z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas octowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoowy i kwas ftalowy trzecierzędowe zasady tworzą obojętne i zasadowe sole, które są częściowo rozpuszczalne w wodzie.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków. Części oznaczają części wagowe, które znajdują się w stosunku do części jak g do cm³. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 19 części iminostilbenu i 20 części 1-chloro-3-bromopropanu rozpuszcza się w 800 częściach absolutnego benzenu i wkrapla silnie mieszając w temperaturze 50° w ciągu 1/2 godziny 4,4 części amidku sodowego w toluenie. Po wkropleniu mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 3 godzin w temperaturze 50—60° i ogrzewa do wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu zadaje się mieszaninę reakcyjną wodą i oddziela warstwę benzenową, przemycza wodą, suszy i odparowuje. Olejową pozostałość rozpuszcza się w 400 częściach eteru naftowego, ewentualnie nierozpuszczony iminostilben odsąca się i przesącza odparowuje, przy czym pozostaje 5-(3'-chloropropylo)-iminostilben, który po przekrystalizowaniu w absolutnym eterze topnieje w temperaturze 67°.

19 części tej pozostałości rozpuszcza się w 130

częściach objętościowych butanonu i po dodaniu 10 części jodku sodowego z 19 częściami N-(β -hydroksyetylo)-piperazyny miesza się w ciągu 16 godzin ogrzewając do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, dodaje wody i nasycza całość gruntownie eterem. Z eterowego roztworu po dokładnym przemyciu wodą wyosabia się zasadowe produkty przez trzykrotne ekstrahowanie rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne wyciągi alkalizuje się i wydzielone zasady przeprowadza do eteru. Po osuszeniu i odparowaniu eterowego roztworu pozostaje 5-(3'-(4"-hydroksyetylopiperazyno)-propylo)-iminostilben, topniejący w temperaturze 100°.

Przez działanie alkoholowym roztworem kwasu solnego otrzymuje się dwuchlorowoderek, który topnieje w temperaturze 228—230°.

W analogiczny sposób wytwarza się: 5-(3'-(4"-acetoksyetylopiperazyno)-propylo)-iminostilben, żółty olej i jego dwuchlorowoderek, topniejący w temperaturze 209—212°,

5-(3'-(4"-hydroksyetylopiperazyno)-etylo)-3, 7-dwuchloroiminostilben:

5-(3'-(4"- γ -hydroksypropylopiperazyno)-etylo)-2, 8-dwuchloroiminostilben i 5-(3'-(4"-hydroksyetylopiperazyno)-propylo)-3, 7-dwumetyloiminostilben.

Przykład II. 1 część 5-(3'-(4"-hydroksyetylopiperazyno)-propylo)-iminostilbenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 5 częściami bezwodnika kwasu octowego, w ciągu 4 godzin. Nadmiar bezwodnika octowego odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza w zimnej wodzie, roztwór przesącza i alkalizuje roztworem węgla sodowego. Utworzony osad rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik oddestylowuje. Pozostałość rozpuszcza się w eterze naftowym, roztwór przesącza i przesącza odparowuje. Otrzymuje się 5-(3'-(4"-acetoksyetylopiperazyno)-propylo)-iminostilben, w postaci żółtego oleju.

1 część tego oleju rozpuszcza się w małej ilości acetonu, po czym dodaje wyliczoną ilość kwasu solnego w absolutnym alkoholu. Krystalizuje po pewnym czasie dwuchlorowoderek, który po przekrystalizowaniu w alkoholu topnieje w temperaturze 209—212°.

W analogiczny sposób otrzymuje się z 5-(3'-(4"-hydroksyetylopiperazyno)-propylo)-3, 7-dwu-

chloroiminostilbenu 5-(3'-(4"-acetoksyetylopiperazyno)-propylo)-3, 7-dwuchloroiminostilben i jego dwuchlorowoderek.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych iminostilbenu o wzorze ogólnym (I), w którym obydwa X oznaczają wodór, atom chloru albo jednakowe niskocząsteczkowe reszty alkilowe, alkilen oznacza resztę alkilenową o 2—6 — atomach węgla, a R oznacza niskocząsteczkową resztę hydroksyalkilową lub alkanoolooksyalkilową, znamienny tym, że poddaje się reakcji zdolny do reakcji ester związku hydroksylowego, o wzorze ogólnym (II) z N-podstawioną piperazyną, o wzorze ogólnym (III).
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że na związek, o wzorze ogólnym (IV), w którym X, Y i alkilen mają znaczenie podane w zastrz. 1, działa się niskocząsteczkowym tlenkiem alkilenu lub zdolnym do reakcji estrem niskocząsteczkowego alkanodiolu lub alkanoolooksyalkanolu, o wzorze ogólnym (V), w którym R ma znaczenie podane w zastrz. 1.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że związek o wzorze ogólnym (VI), w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem 4-alkanoolooksyalkilopiperazynoalkanolu, o wzorze ogólnym (VII), w którym R' oznacza niskocząsteczkową resztę alkanoolooksyalkilową, a alkilen posiada podane w zastrz. 1 znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że poddaje się reakcji 5-chlorokarbonyloiminostilben, o wzorze ogólnym (VIII), w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, z niskocząsteczkowym 4-alkanoolooksyalkilopiperazynoalkanolem, o wzorze ogólnym (VII) i otrzymany ester, o wzorze ogólnym (IX) ogrzewa się aż do odłączenia dwutlenku węgla.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że związki o wzorze ogólnym (I), w którym R oznacza resztę alkanoolooksyalkilową hydrolizuje się do związków o takim

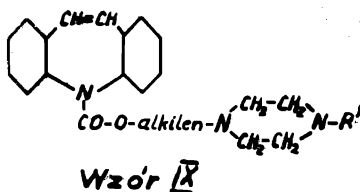
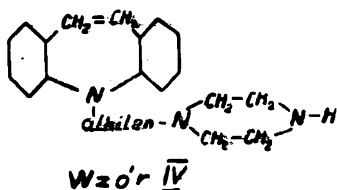
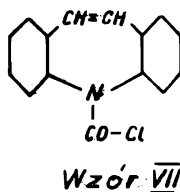
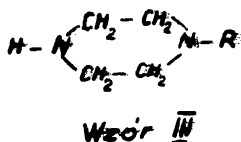
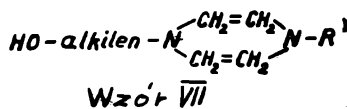
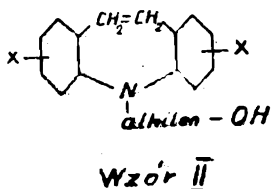
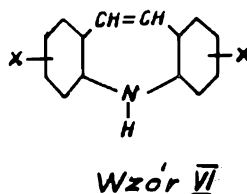
samym wzorze ogólnym, w którym R oznacza resztę hydroksyalkilową.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że związki o wzorze ogólnym (I), w którym R oznacza resztę hydroksyalkilową, estyfikuje się do związków o takim samym

wzorze ogólnym (I), w którym R oznacza resztę alkaniloksyalkilową.

I. R. Geigy A. G.

Zastępca: adwokat Gustaw Lauter



R-OH

Wzór V