

CO4d 41/08

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 40277

Kl. 12 p, 5

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

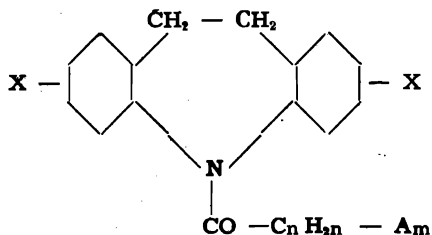
Sposób wytwarzania N-acylowanych podstawionych pochodnych iminodwubenzylu

Patent trwa od dnia 21 września 1955 r.

Pierwszeństwo: 22 września 1954 r. (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych, zasadowo acylowanych podstawionych pochodnych iminodwubenzylu o cennych właściwościach farmakologicznych.

Dotychczas nie znano pochodnych podstawionego w rdzeniu iminodwubenzylu, np. 3,7 — dwuchloroiminodwubenzylu (3,7-dwuchloro — 10, 11 — dwuhydro — 5 — dwubenzo [b, f] azepiny) lub 2,8 — dwumetyloiminodwubenzylu. Obecnie wykryto, że związki takie o wzorze ogólnym



w którym n oznacza małą liczbę całkowitą.

A_m — resztę niskocząsteczkowej dwualkiloaminy lub resztę alkilenoiminową o 5—6 członach pierścieniowych, a

X — atom chlorowca lub grupę metylową, jak również odpowiednie czwartorzędowe sole amoniowe, posiadają ciekawe farmakologiczne właściwości, np. silne działanie miejscowo znieczulające i częściowo także spasmolityczne.

Te nowe związki można wytworzyć poddając reakcji N — (chlorowcoalkanolo) — dwuchlorowco — lub dwumetyloiminodwubenzyl z dwualkiloaminą o niskocząsteczkowych grupach alkilowych lub z alkilenoiminą o 5—6 członach pierścieniowych (pirolidyna, piperidyna lub ich C — alkilowe produkty podstawienia).

Reakcję można przeprowadzić w rozpuszczalniku obojętnym jak np. benzen lub jego homologi. Do związania uwalniającego się w czasie reakcji chlorowcowodoru może służyć nadmiar wprowadzanej do reakcji aminy. Można do tego celu stosować także zasadę organiczną

trzeciorzędową, jak dwumetyloanilinę lub pirydynę, albo, substancje nieorganiczne wiążące kwasy, jak np. węgiel sodowy lub potasowy.

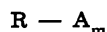
Używane jako materiały wyjściowe, podstawione w rdzeniu N — (chlorowcoalkanoilo) — iminodwubenzyle łatwo można otrzymać przez acylowanie podstawionych w rdzeniu iminodwubenzylu za pomocą haloidków kwasów chlorowco-tłuszczowych lub także za pomocą odpowiednich bezwodników w obecności lub w nieobecności np. pirydyny, dwumetyloaniliny itp. Określone wyżej podstawione iminodwubenzyle można otrzymać np. z odpowiednio podstawionych dwuaminodwubenzylu przez ogrzewanie ich dwufosforanu lub przez ogrzewanie z kwasem wielofosforowym, np. 3,7 — dwuchloroiminodwubenzyl z 2,2' — dwuamino — 4,4' — dwuchlorodwubenzylu przez ogrzewanie z kwasem wielofosforowym do temperatury 220—300°.

Jako 5 — (chlorowcoalkanoilo) — 3,7 — dwuchloroiminodwubenzyle można wymienić na przykład: chloroacetylo —, bromoacetylo —, α — chloropropionylo-, α — bromopropionylo-, α — bromobutyrylo-, α — bromoizobutyrylo-, α — bromowalerylo-, α — bromoizowalerylo-, α — bromokaproilo — 3,7 — dwuchloroiminodwubenzyl, β — chloropropionylo-, β — bromopropionylo-, β — chlorobutyrylo-, β — bromobutyrylo-, β — chloroizobutyrylo-, β — bromoizobutyrylo-, β — bromowalerylo-, β — bromoizowalerylo-, γ — chlorobutyrylo-, γ — chlorowalerylo- i δ — chlorowalerylo — 3,7 — dwuchloroiminodwubenzyl. Tak samo można stosować odpowiednie pochodne 1,9 — lub 2,8 — dwuchloro- lub 1,9 — 2,8 — lub 3,7 — dwubromoiminodwubenzylu, 2,8 — dwumetylo — lub 3,7 — dwumetyloiminodwubenzylu.

Te N — (chlorowcoalkanoilo) — 3,7 — dwuchloroiminodwubenzyle można traktować na przykład poddawać reakcji z dwumetyloaminą, metyletyloaminą, dwuetyloaminą, dwupropyloaminą, dwuizopropyloaminą, dwubutylo- i dwuamylaminami, metyloaliloaminą, dwualiloaminą, pirolidyną, piperydyną lub C — alkilowanymi pirolidynami lub piperydynami.

Przez przyłączenie haloidków lub siarczanów alifatycznych lub aralifatycznych alkoholi, np. jodku metylowego, siarczanu dwumetylowego, bromku etylowego lub chlorku benzyłowego powstają z trzeciorzędowych 5-aminoalkanoilo-dwuchlorowco- lub — dwumetyloiminodwubenzylu w zwykły sposób czwartorzędowe związki amoniowe. Związki takie można także otrzymać

używając trzeciorzędowych amin o wzorze ogólnym

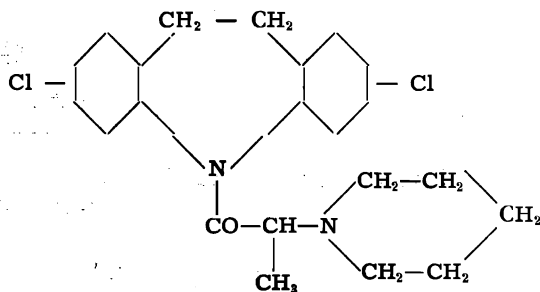


w którym R oznacza resztę alkilową lub aralkilową, a A_m ma znaczenie podane wyżej, zamiast drugorzędowych amin, do reakcji z 5- (chlorowcoalkanoilo) — dwuchlorowco- lub — dwumetyloiminodwubenzylami.

Z kwasami nieorganicznymi i organicznymi, jak np. z kwasem solnym, siarkowym, fosforowym, winowym, cytrynowym i salicylowym tworzą te nowe związki sole, które po części są w wodzie rozpuszczalne przy prawie obojętnej reakcji.

Podane poniżej przykłady bliżej wyjaśniają sposób wytwarzania nowych związków. O ile nie zaznaczono inaczej, części w opisie oznaczają części wagowe i mają się one do części objętościowych jak g do cm^3 . Temperatury podano w skali 100-stopniowej.

Przykład I.

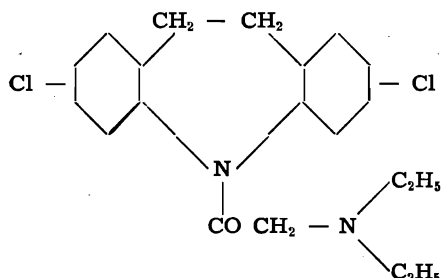


11,5 części 3,7-dwuchloroiminodwubenzylu rozpuszcza się w 50 częściach objętościowych absolutnego benzenu i gotuje z 11 częściami bromku α — bromopropionylu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie oddestylowuje się całkowicie rozpuszczalnik pod próżnią i pozostałość przekształca w eteru. 5 — (α — bromopropionylo) — 3,7 — dwuchloroiminodwubenzyl topi się w temperaturze 164°. 12,4 części tego związku rozpuszcza się w benzenie i gotuje pod chłodnicą zwrotną z 10 częściami piperydyny w ciągu 16 godzin. Następnie ochładza się, rozcieńcza eterem i wstrząsa pięciokrotnie każdorazowo z 10 częściami objętościowymi normalnego kwasu solnego. Połączone kwaśne wyciągi doprowadza się do odczynu alkalicznego za pomocą stężonego amoniaku. Osad odsącza się i przekształca w olej dodając niewielką ilość węgla.

5 — (α — piperydynopropionylo) — 3,7 — dwuchloroiminodwubenzyl, (5 — (α — piperydynopropionylo) — 3,7 — dwuchloro-10,11-dwuhydro-5-dwubenzo [b, f] azepina) topi się

w temperaturze 166—167°. W analogiczny sposób otrzymuje się chlorowodorek 5 — (α — piperidynoacetylo) — 2,8 — dwumetyloiminodwubenzylu o temperaturze topnienia 210—212°.

Przykład II.



27 części 3,7 — dwuchloroiminodwubenzylu rozpuszcza się w 100 częściach objętościowych absolutnego benzenu i gotuje z 9 częściami objętościowymi chlorku chloroacetylu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie w próżni oddestylowuje się rozpuszczalnik i pozostałość przekształca w eteru.

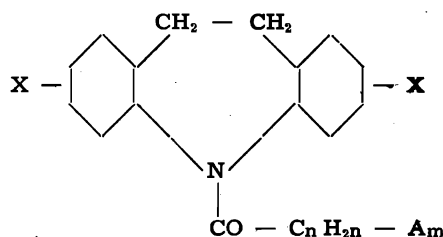
5 — chloroacetylo — 3,7 — dwuchloroiminodwubenzyl topi się w temperaturze 142°. 15 części tego związku gotuje się pod chłodnicą zwrotną z 50 częściami objętościowymi czystej dwuetyloaminy w ciągu 16 godzin. Następnie roztwór wlewa się do wody i wytrząsa z eterem. Zasadę wyciąga się z roztworów eterowych przez wstrząsanie z rozcieńczonym kwasem solnym. Połączone wyciągi kwasu solnego alkalizuje się stężonym amoniakiem, a wytrącony osad 5 — dwuetyloaminoacetylo — 3,7 — dwuchloroiminodwubenzylu, (5 — dwuetyloaminoacetylo — 3,7 — dwuchloro — 10,11 — dwuhydro — 5 — dwubenzo [b,f] azepiny), przekształca w alkoholu, po czym wykazuje on temperaturę topnienia 99—100°.

W podobny sposób otrzymuje się 5 — piperidynoacetylo — 3,7 — dwuchloroiminodwubenzyl. (5 — piperidynoacetylo — 3,7 — dwu-

chloro — 10,11 — dwuhydro-dwubenzo [b, f] azepinę) o temperaturze topnienia 105°, 5 — piperidynoacetylo — 3,7 — dwubromoiminodwubenzyl, 5 — (α — piperidynoacetylo) — 3,7 — dwumetyloiminodwubenzyl (temperatura topnienia 124—125°) jak również 5 — (α — dwuetyloaminopropionylo) — 3,7 — dwumetyloiminodwubenzyl (temperatura topnienia 265—267°).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania N-acylowanych podstawionych pochodnych iminodwubenzylu o wzorze ogólnym



w którym n oznacza małą liczbę całkowitą A_m — resztę niskocząsteczkowej dwualkiloaminy lub resztę alkilenoiminową o 5—6 członach pierścieniowych, a X — atom chlorowca lub grupę metylową, znamienny tym, że N — (chlorowcoalkanollo) — dwuchlorowco — lub — dwumetyloiminodwubenzyl poddaje się reakcji z niskocząsteczkową dwualkiloaminą lub alkilenoiminą o 5—6 członach pierścieniowych i o ile to jest pożądane przeprowadza otrzymane produkty w czwartorzędowe związki amoniowe lub w sole przez traktowanie halodkami lub siarczanami alifatycznych lub aralifatycznych alkoholi albo kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

J. R. Geigy A. G.

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych