



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

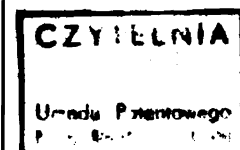
Zgłoszono: 30.11.77 (P. 202530)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 16.07.79

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1982

Int. Cl.² C07D 403/06//
C07D 233/76
C07D 295/12



Twórcy wynalazku: Alfred Zejc, Katarzyna Kieć-Kononowicz

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk, Instytut Farmakologii,
Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3N- γ -amino- β - -hydroksypropylo-5,5-dwufenylohydantoiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 3N- γ -amino- β -hydroksypropylo-5,5-dwufenylohydantoiny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową lub hydroksyalkilową, grupę benzyłową, grupę fenylową, ewentualnie podstawioną chlorowcem lub niższą grupę alkilową.

Z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3892748 znane są pochodne 5,5-dwufenylohydantoiny podstawione przy azocie w pozycji 3 grupą -R'-R'', w której R' oznacza grupę etylenową lub trójmetrylenową, a R'' oznacza grupę 4-fenilo-1-piperidylową, 4-hydroksy-4-fenilo-1-piperidylową, 4-fenilo-1,2,3,6-czterohydropirydylową lub 4-fenilo-1-piperazynylową.

Syntezę wymienionych pochodnych hydantoiny, które wykazują działanie antyarytmiczne, prowadzi się metodą Hoffmana na drodze reakcji 5,5-dwufenylohydantoiny ze związkiem o wzorze J-R'-R'', w którym J oznacza atom chloru lub bromu a R' i R'' mają wyżej podane znaczenie.

Wprawdzie przy omawianiu, w cytowanym opisie patentowym, ogólnej budowy pochodnych hydantoiny otrzymywanych metodą Hoffmanna, wspomina się również o możliwości uzyskiwania pochodnych 5,5-dwufenylohydantoiny podstawionej w pozycji 3, za pośrednictwem mostka hydroksy-trójmetrylenowego, tetrametylenowego lub 2-hydroksy-tetrametylenowego, grupą 4-fenilo-1-piperazynylową, jednak ze względu na brak jakichkol-

2

wiek danych, charakteryzujących właściwości fizyczne i chemiczne tych związków jak też ich działanie, należy uznać, że wywoły powyższe mają charakter wyłącznie hipotetyczny.

5 Wiadomo, że dwufenylohydantoina jest połączeniem o dużej aktywności biologicznej. Stosuje się ją, jak też niektóre jej pochodne, jako lek przeciwdrgawkowy (przeciwpadaczkowy). Wstępne badania farmakologiczne nowych pochodnych 3N- γ -amino- β -hydroksypropylo-5,5-dwufenylohydantoiny wykazały, że nie posiadają one przeciwdrgawkowego działania dwufenylohydantoiny, natomiast silnie potęgują ośrodkowe działanie L-DOPA u myszy. Wskazuje to na ich działanie antydepresyjne i możliwość zastosowania w leczeniu.

15 Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie otrzymuje się, jeżeli pochodną hydantoiny o wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę wodorotlenową a R₂ atom chloru, lub w którym R₁ i R₂ razem oznaczają atom tlenu, podda się reakcji z N-podstawioną piperazyną o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

20 Substrat o wzorze 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się przez ogrzewanie 5,5-dwufenylohydantoiny lub jej soli sodowej z epichlorohydryną. W przypadku ogrzewania soli sodowej 5,5-dwufenylohydantoiny z epichlorohydryną w środowisku wodnym, otrzymuje się 25 związek epoksydowy o wzorze 4.

Jeżeli zaś reakcji z epichlorohydryną podda się 5,5-dwufenylohydantoinę w środowisku rozpuszczalnika organicznego z dodatkiem katalitycznych ilości pirydyny, wówczas jako produkt otrzymuje się 3-N- β -hydroksy- γ -chloropropyl-5,5-dwufenylohydantoinę o wzorze 5. Obydwie reakcje prowadzi się w temperaturze wrzenia środowiska reakcyjnego.

Pochodna epoksydowa hydantoiny o wzorze 4 w wyniku hydrolizy kwasnej przechodzi w związek o wzorze 5, przy czym hydrolizowanie tej pochodnej nie jest konieczne, ponieważ zarówno związek o wzorze 4 jak i związek o wzorze 5 reaguje z pochodną N-piperazyny z wytworzeniem produktu o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

Kondensację z N-pochodną piperazyny prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika organicznego jak np. etanolu, propanolu, benzenu, toluenu, w temperaturze wrzenia, przez 6–10 godzin. Sposobem według wynalazku produkt otrzymuje się z wydajnością 50–85% wydajności teoretycznej.

Sposób według wynalazku odznacza się dużą prostotą wykonania, jak też prowadzi do uzyskania produktu o wysokim stopniu czystości i łatwego do wyodrębnienia z mieszaniny reakcyjnej w postaci wolnej zasady.

Jak już wspomniano na wstępie, związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują działanie antydepresyjne. Duże zainteresowanie wzbudza np. 3-(γ -3-chlorofenyl)-(piperazyno- β -hydroksypropyl)-5,5-dwufenylohydantoina, która wykazuje pewne analogie do leków antydepresyjnych typu Trazodon lub Ethoperidon.

Poniższe przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. W 100 ml wody rozpuszczono na gorąco 27,2 g soli sodowej 5,5-dwufenylohydantoiny a następnie dodano 9,2 g epichlorohydryny. Mieszaninę ogrzewano przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną a następnie wymrożono. Po 24 godzinach roztwór zlano z nad skrzepłej masy, a pozostałość przekrystalizowano z n-propanolu. Otrzymano 23 g 3-N- β , γ -epoksypropyl-5,5-dwufenylohydantoiny (wzór 4) o temperaturze topnienia 137–139°C.

Wydajność 73% wydajności teoretycznej.

Analiza dla wzoru: $C_{18}H_{16}N_2O_3$ (ciężar cząsteczkowy 308,3)

Obliczono: C—70,13%; H—5,29%; N—9,09%

Otrzymano: C—69,59%; H—5,40%; N—9,41%

3,1 g 3-N- β , γ -epoksypropyl-5,5-dwufenylohydantoiny, 1,4 g N- β -hydroksyetylopiperazyny i 20 ml toluenu ogrzewano przez 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu mieszanina reakcyjna uległa rozwarstwieniu. Z oleistej pozostałości, po krystalizacji z acetonu otrzymano 2,7 g 3-N- γ -4'-hydroksyetylopiperazyno- β -hydroksypropyl-5,5-dwu-

fenylohydantoiny o temperaturze topnienia 106–109°C. Wydajność 65% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do 5,4 g 5,5-dwufenylohydantoiny dodano 50 ml bezwodnego etanolu (wysuszonego nad $Cu SO_4$) 1,84 g epichlorohydryny oraz kroplę pirydyny, po czym mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 10 godzin. Następnie rozpuszczalnik odpędzono do 1/3 objętości początkowej roztworu. Po kilkudniowym oziębianiu w lodówce wytrąciła się 3-N- β -hydroksy- γ -chloropropyl-5,5-dwufenylohydantoina (wzór 5), która po przekrystalizowaniu z toluenu wykazała temperaturę topnienia 118–120°C. Wydajność 40% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna:

Wzór sumaryczny $C_{18}H_{17}N_2O_3Cl$ (ciężar cząsteczkowy 344,8)

Obliczono: C—62,70%; H—4,96%; N—8,12%

Otrzymano: C—63,19%; H—5,27%; N—8,41%

Mieszaninę 1,72 g 3-N- β -hydroksy- γ -chloropropyl-5,5-dwufenylohydantoiny oraz 0,7 g N- β -hydroksyetylopiperazyny w 10 ml propanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin, po czym odparowano do sucha i krystalizowano z acetonu.

Otrzymano 1,2 g 3-N- γ -4'-hydroksyetylo-piperazyno- β -hydroksypropyl-5,5-dwufenylohydantoiny o temperaturze topnienia 106–109°C.

Wydajność 55% wydajności teoretycznej.

Analiza elementarna:

Wzór sumaryczny: $C_{24}H_{30}N_4O_4$ (ciężar cząsteczkowy 438,4)

Obliczono: C—65,74%; H—6,89%; N—12,78%

Otrzymano: C—65,77%; H—6,93%; N—12,42%

Dwuchlorowodorek tego związku ma temperaturę topnienia 237–240°C (z rozcieńczonego etanolu).

Zamiast 3-N- β -hydroksy- γ -chloropropyl-5,5-dwufenylohydantoiny otrzymanej bezpośrednio sposobem wyżej opisanym, można zastosować jako substrat produkt kwasnej hydrolizy związku epoksydowego o wzorze 4. Hydrolizę prowadzono w następujących warunkach:

Rozpuszczono 6,16 g N-3- β , γ -epoksypropyl-5,5-dwufenylohydantoiny w 100 ml dioksanu i ochłodzono do temperatury 5°C. Następnie wkroplono 6 ml stężonego kwasu solnego, utrzymując temperaturę 5°C i mieszano jeszcze 4 godziny w temperaturze pokojowej. Odpędzono rozpuszczalnik, a oleistą warstwę zadano eterem. Otrzymano 3,5 g 3-N- β -hydroksy- γ -chloropropyl-5,5-dwufenylohydantoiny o temperaturze topnienia 118–120°C (z toluenu).

Wydajność: 50%.

Analogicznie jak w przykładzie II otrzymano inne związki o wzorze 1, przy czym w poniższej tablicy podano znaczenie podstawnika R, wzór sumaryczny związku, jego temperaturę topnienia oraz wydajność.

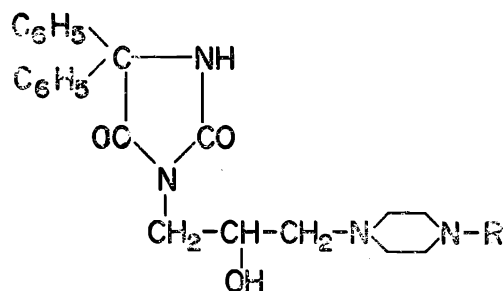
Tablica

Nr przykładu	R	Wzór sumaryczny Ciężar cząsteczkowy	Temperatura topnienia w °C Rozpuszczalnik	Temperatura topnienia chlo- rowodorków w °C	Wydajność zasady w %
III	-CH ₂ -CH-CH ₃ OH	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₄ 452,5	80—81 benzen	167	50
IV	-CH ₃	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃ 408,4	165—167 bezw. etanol	239—241	50
V	-C ₆ H ₅	C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₃ 470,5	166—168 bezw. etanol	192—194	70
VI	-CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₃ 484,6	104—105 bezw. etanol	240—242	85
VII	-C ₆ H ₄ -p-CH ₃	C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₃ 484,6	204—205 bezw. etanol	211—213	75
VIII	C ₆ H ₄ -p-Cl	C ₂₈ H ₂₉ N ₄ O ₃ Cl 505,0	189—190 bezw. etanol	201—202	85

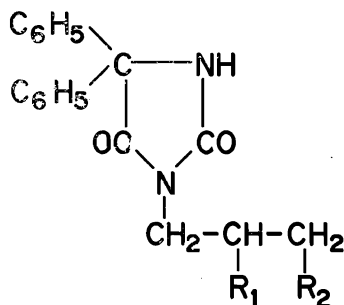
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-N-γ-
-amino-β-hydroksypropylo-5,5 - dwufenylohydantoi-
ny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą
grupę alkilową lub hydroksyalkilową, grupę benzy-
lową, grupę fenylową ewentualnie podstawioną
atomem chlorowca lub niższą grupą alkilową,

znamienny tym, że pochodną hydantoiny o wzo-
rze 2, w którym R₁ oznacza grupę wodorotlenową
a R₂ atom chloru lub w którym R₁ i R₂ razem
oznaczają atom tlenu, poddaje się reakcji z N-pod-
stawioną piperazyny o wzorze 3, w którym R ma
wyżej podane znaczenie.



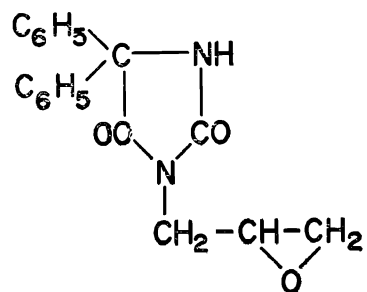
Wzór 1



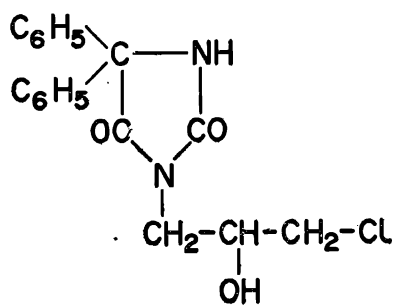
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5