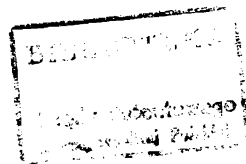


Warszawa, dnia 15 kwietnia 1954 r.

C07d 31/42



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 35105

Kl. 12 p. 1/01

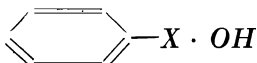
Spoloč spojene farmaceutické závody, narodní podnik
(Praga, Czechoslovakia)

Sposób wytwarzania nowych, biologicznie czynnych, zasadowych eterów

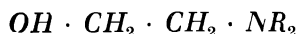
Udzielono patentu z mocą od dnia 16 sierpnia 1949 r.

Pierwszeństwo: 19 sierpnia 1948 r. (Czechoslovakia)

Opisano już sposób wytwarzania spazmolitycznie i antyhistaminowo działających, zasadowych aralkyloeterów, które powstają przez reakcję aralkyloalkoholi o wzorze

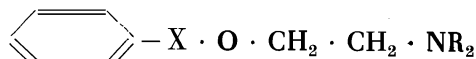


z aminoalkoholami o wzorze

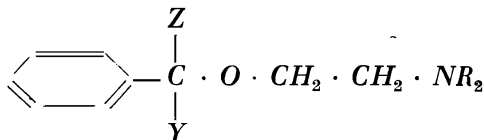


przy czym X oznacza dwuwartościową resztę $(\text{CH}_2)_n$ ($n = 1-3$ lub nienasycony łańcuch węglowy (np. $\text{CH} = \text{CH} \cdot \text{CH}_2$), R oznacza grupę alkylową albo też cała grupa NR_2 oznacza resztę drugorzędowej heterocyklicznej aminy. Przy wytwarzaniu tych związków postępowano w ten sposób, że alkohol pierwszego składnika kondensowano z chlorkiem wywodzącym się od drugiego składnika, albo też odwrotnie, chlorek wywodzący się od pierwszego składnika kondensowano z alkoholem drugiego składnika.

W obu przypadkach powstają terapeutycznie czynne substancje o wzorze ogólnym



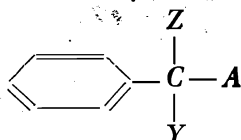
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania zasadowych eterów o wzorze ogólnym



w którym Y oznacza resztę heterocykliczną (np. α , β lub γ -pirydylową, 2-tienylową itd.), Z oznacza wodór lub grupę alkylową, R oznacza grupę alkylową albo też cała grupa NR_2 oznacza resztę drugorzędowej heterocyklicznej aminy, np. piperidyny.

Związki te wykazują bardzo korzystne właściwości terapeutyczne (antyhistaminowe, spazmolityczne i znieczulające).

Sposób wytwarzania tych związków polega na kondensowaniu związków o wzorze



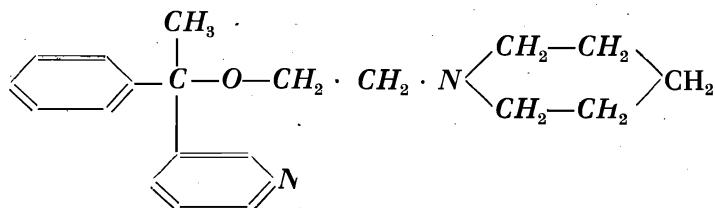
ze związkami o wzorze



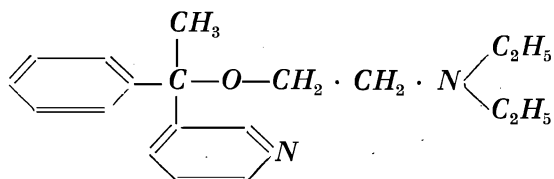
w których to wzorach Z, Y, R i NR_2 mają znaczenie jak we wzorach wyżej podanych, a A oznacza chlorowec, gdy B oznacza grupę alkoholową OM, lub odwrotnie, przy czym M oznacza jednowartościowy, najkorzystniej alkaliczny metal.

Kondensację przeprowadza się w obojętnym środowisku (ksylen, toluen, benzen, dwuoksan, eter). Jako produkt uboczny kondensacji powstaje odpowiednia sól nieorganiczna, którą odsąca się. Z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalnik i otrzymany produkt kondensacji destyluje się pod próżnią. Wytworzone w ten sposób surowe zasady mają postać lepkich, nierozpuszczalnych w wodzie olejów. Dają one dobrze krystalizujące chlorowodorki, które rozpuszczają się w wodzie i których wodne roztwory wykazują odczyn prawie obojętny.

Przykład I. 5 g 3-pirydylofenylometylokarbinolu rozpuszcza się w 50 cm³ absolutnego benzenu i przez jednogodzinne gotowanie z 1 g amidku sodu przygotowuje się alkohol. Do cieklej jeszcze mieszaniny reakcyjnej wkrapla się, mieszając, 3,4 g chlorku β -dwuetyloaminoetylu i gotuje dalej w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej do następnego dnia, po czym mieszaninę reakcyjną rozkłada się 25 cm³ wody, wytrząsa, oddziela warstwę benzenową, sączy, odpędza benzen pod ciśnieniem zwykłym i wreszcie destyluje pozostałość pod próżnią. Temperatura wrzenia pod ciśnieniem 0,8 mm słupa rtęci wynosi 160–172°C; wydajność — 5,7 g. Po powtórnej destylacji otrzymuje się przez zubożenie kwasem pikrynowym dwupikrynian, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i etanolu wykazuje temperaturę topnienia 135–137°C. Wyniki analizy tej substancji zgadzają się z teoretycznym wzorem



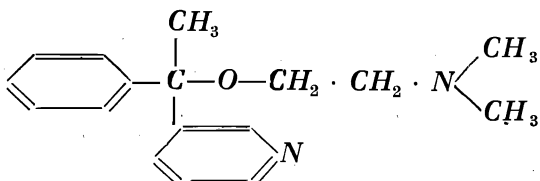
dwupikrynianu $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ON}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Otrzymana zasada jest zatem 1-(β -dwuetyloaminoetoksy)-1-fenyl-1-(3'-pirydylo)-etanem o wzorze



Z zasady tej przez zubożenie różnymi kwasami nieorganicznymi i organicznymi można otrzymywać również inne sole, z których niektóre są rozpuszczalne w wodzie (chlorowoderek, bursztynian).

Przykład II. Postępuje się tak jak w przykładzie I, wychodząc jednak z 5,0 g 3-pirydylofenylometylokarbinolu, 1,0 g amidku sodu i 2,7 g chlorku β -dwumetyloaminoetylu.

Surowy produkt daje dwupikrynian, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu, dwuoksanu i etanolu wykazuje temperaturę topnienia 172,5–174°C. Wyniki analizy potwierdzają wzór sumaryczny $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ON}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Otrzymana zasada jest zatem 1-(β -dwumetyloaminoetoksy)-1-fenyl-1-(3'-pirydylo) - etanem o wzorze

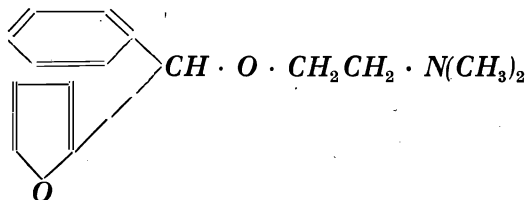


Daje ona sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi.

Przykład III. Postępuje się tak jak w przykładach poprzednich, wychodząc jednak z 5,0 g 3-pirydylofenylometylokarbinolu, 1,0 g amidku sodu i 3,7 g chlorku β -piperydinoetylu. Surowy produkt daje dwupikrynian, który po krystalizacji z mieszaniny dwuoksanu, acetonu i etanolu wykazuje temperaturę topnienia 152–154°C. Dane analityczne zgadzają się ze wzorem sumarycznym $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ON}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Otrzymana zasada jest zatem 1-(β -piperydinoetoksy)-1-fenyl-1-(3'-pirydylo)-etanem o wzorze

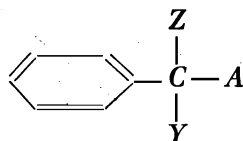
W analogiczny sposób otrzymano też 1-(β -morfolinoetoksy)-1-fenyl-1-(3'-pirydylo)-etan którego dwupikrynian wykazuje temperaturę topnienia 173—174°C i 1-(β -dwumetyloaminoetoksy)-1-fenyl-1-(3'-pirydylo)-propan, którego dwupikrynian posiada temperaturę topnienia 148—150°C.

Przykład IV. 8,7 g 2-furylofenylokarbinolu rozpuszcza się w 50 cm³ absolutnego benzenu i przez reakcję z 2,3 g amidku sodu przygotowuje się alkcholan. Następnie wkrapla się 5,3 g chlorku β -dwumetyloaminoetylu i gotuje mieszaninę reakcyjną w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu dodaje się 50 cm³ wody, wytrząsa i rozdziela warstwy. Warstwę benzenową osusza się siarczanem sodu, benzen oddestylowuje się, a pozostałość destyluje się pod próżnią. Jako produkt zbiera się frakcję wrzącą pod ciśnieniem 0,3 mm słupa rtęci w temperaturze 116°C w postaci żółtawego oleju. Zasada ta daje łatwo rozkładające się sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi (chlorowodorek, pikrynian) a z haloidkami alkylów i estrami kwasów nieorganicznych krystaliczne produkty przyłączenia. Np. jodometylan krystalizuje z etanolu i posiada temperaturę topnienia 155,5—157,5°C. Wyniki analiz zasady i jodometylanu zgadzają się z teoretycznym wzorem zasady C₁₅H₁₉O₂N. Otrzymana zasada jest zatem β -dwumetyloaminoetoksy-(2-furylo)-fenylometanem o wzorze

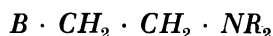


Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych biologicznie czynnych zasadowych eterów, znamieny tym, że związki o wzorze ogólnym



kondensuje się ze związkami o wzorze



w których Z oznacza wodór lub grupę alkylową, R oznacza grupę alkylową albo też całą grupą NR₂ oznacza resztę drugorzędowej heterocyklicznej aminy, Y oznacza resztę heterocykliczną, a A oznacza chlorowec, gdy B oznacza grupę alkoholową OM, lub odwrotnie, przy czym M oznacza jednowartościowy, najkorzystniej alkaliczny metal.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że kondensację przeprowadza się początkowo w zwykłej, a następnie w podwyższonej temperaturze, w obojętnym rozpuszczalniku.

Spofa, Spojené farmaceutické
záводы národní podnik
Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych