

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59089

Patent dodatkowy
do patentu: _____

Zgłoszono: 17. VII. 1967 (P 121 762)

Pierwszeństwo: 20. VII. 1966 Węgry

Opublikowano: 28. II. 1970

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d

UKD

24/52

Współtwórcy wynalazku: dr Olga Hankovszky, dr Kálmán Hideg, dr
László Szekeres, Gyula Méhes, Gyula PappWłaściciel patentu: Egyesült Gyógyszer-és Tápszergyár, Budapest
(Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych ftalimidu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków działających przeciw migotaniu, a zwłaszcza nowych N-(ω -aminoalkilo)-ftalimidów oraz N-(ω -aminoalkilo)-homoftalimidów.

Wiadomo, że związki o analogicznej strukturze wykazują działanie przeciw migotaniu (Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 39, 391 (1963); J. Med. Chem. 8, 257 (1965); Biochem. Pharmacol. Suppl. 12, 171, (1963); Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 26, 287 (1965)). Związki te jednak, poza efektem przeciw migotaniu wykazują również działanie hypotensyjne. Przeprowadzono przeto dalsze badania, celem wyznaczenia nowych związków, nie dających efektu hypotensyjnego i wykazujących korzystniejsze wskaźniki terapeutyczne.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza wiązanie bezpośrednie lub grupę metylenową, Y oznacza grupę alkilenową o 1—5 atomach węgla lub grupę hydroksyalkilenową o 1—5 atomach węgla, a B oznacza grupę drugorzędną lub trzeciorzędną cykloheksyloaminową, grupę n-butyloetanolaminową, metylo-piperydynową, hydroksypiperydynową, heksametylenoiminową, heptametylenoiminową lub piroolidonową-2.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się korzystnie przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom tlenu lub grupę = NH, ze

2

związkiem aminowym o wzorze ogólnym 3, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza grupę wodorotlenową, rodnik drugorzędną lub trzeciorzędną cykloheksyloaminową, n-butyloetanolaminową, metylo-piperydynę, hydroksypiperydynę, heksametylenoiminę, heptametylenoiminę i piroolidon-2, i jeżeli R oznacza grupę wodorotlenową, wówczas otrzymany związek poddaje się następnie reakcji z czynnikiem halogenującym, a następnie z aminą o wzorze ogólnym B-H, w którym B ma wyżej podane znaczenie.

Związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się również przez reakcję związków o ogólnym wzorze 4, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom wodoru lub potasu, ze związkiem o wzorze ogólnym 5, w którym Y ma znaczenie podane wyżej, a Hal oznacza atom halogenu, po czym otrzymany związek poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym B-H, w którym B ma wyżej podane znaczenie.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 mają właściwości zasadowe i po dodaniu kwasu tworzą sole lub czwartorzędowe pochodne amoniowe.

Jeżeli pożądaną jest otrzymanie soli kwasu i wolnej zasady, można ją otrzymać przez reakcję wolnej zasady z odpowiednim nieorganicznym lub organicznym kwasem takim, jak na przykład kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, maleinowy, fumarowy, etanosulfonowy, siarkowy, fosforowy, octowy, cytrynowy, 1,1'-metylenobis(2-naftolo-3-kar-

boksylowy) oraz z innymi, dopuszczalnymi w lecznictwie, najlepiej w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika, z którego można wyodrębnić sól.

Czwartorzędowe pochodne można otrzymać przez reakcję wolnej zasady ze związkiem halogenu z alkilem, najlepiej w obecności obojętnego rozpuszczalnika.

Z drugiej strony, w przypadkach, kiedy chodzi o przeprowadzenie soli kwasu lub pochodnej czwartorzędowej w wolną zasadę, można to uczynić rozpuszczając sól w odpowiednim rozpuszczalniku, zobojętniając roztwór substancją zasadową, jak na przykład wodorotlenkiem sodowym i temu podobne i oddzielając otrzymaną zasadę za pomocą ekstrakcji lub innymi, właściwymi metodami.

W zakres wynalazku wchodzi sposób wytwarzania wszystkich stereoisomerów i mieszanin stereoisomerycznych związków o wzorze ogólnym 1, włączając również sole, otrzymane po dodaniu kwasów oraz pochodne czwartorzędowe.

Związki o wzorze ogólnym 1, jak również ich sole kwasowe oraz pochodne czwartorzędowe można przekształcać w produkty użyteczne farmaceutycznie przez przyrządzenie ich samych lub w połączeniu z innymi biologicznie czynnymi związkami i jeżeli to jest pożądane, łącznie z nośnikiem, substancją wiążącą, wypełniaczem, czynnikami powierzchniowo-czynnymi, smakowymi i tym podobnymi czynnikami nadającymi się do użytku w przemyśle farmaceutycznym, stosowanymi za pomocą znanych metod wyrobu leków.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają cenne właściwości lecznicze. Są one skuteczne przeciw migotaniu, praktycznie bez efektu hypotensyjnego oraz mają dużo lepszy wskaźnik terapeutyczny, niż znane związki wykazujące działanie przeciw migotaniu.

Sposób według wynalazku wyjaśniono poniżej za pomocą następujących przykładów.

Przykład I. 16,2 g (0,1 mola) bezwodnika homoftalowego ogrzewa się z 8,9 g (0,1 mola) 4-aminobutanolu w 120°C w ciągu 2 godzin, po czym do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się 18,2 g (0,067 mola) PBr₃. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 150°C w ciągu 1 godziny, a następnie przelewa ją, ciągle mieszając, do wody z lodem. Mieszaninę odsącza się, przemysła aż do zobojętnienia i suszy. Produktem jest N-(4-bromobutylo)-homoftalimid.

Wydajność: 26,7 g (90%). Temperatura topnienia: 80—83°C.

Dane analityczne dla C₁₃H₁₄BrNO₂ (296,17)

Obliczono, %: N 4.73

Znaleziono, %: N 4.99

28,2 g (0,1 mola) otrzymanego w ten sposób N-(4-bromobutylo)-ftalimidu oraz 23,43 g (0,2 mola) N-(n-butylo)-etanoloaminy ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 200 ml benzenu w ciągu 3 godzin, po czym odsącza wydzielony bromowodurek N-(n-butylo)-etanoloaminy. Z przesączu oddestylowuje się benzen pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i zakwasza etanolem zawierającym kwas chlorowodorowy. Wydzieloną krystaliczną substancję odsącza

się. Produktem jest chlorowodurek N-[4-(n-butyloetanoloamino)-butylo]-ftalimidu.

Wydajność: 24,4 g (69%). Temperatura topnienia: 131—133°C.

5 Dane analityczne dla C₁₈H₂₆N₂O₃ · HCl (354,89):

Obliczono, %: N 7.89

Znaleziono, %: N 7.75

Przykład II. 16,2 g (0,1 mola) homoftalimidu ogrzewa się w 120°C w ciągu 2 godzin z 8,9 g (0,1 mola) 4-aminobutanolu. Zachodzi reakcja egzotermiczna, podczas której wydziela się gazowy amoniak. Po ustaniu wydzielania się gazu, do żółtej, lepkiej, roztopionej substancji dodaje się 18,2 g (0,067 mola) PBr₃. Po ogrzewaniu w ciągu 10 1 godziny w temperaturze 120—150°C, z mieszaniną reakcyjną postępuje się w sposób opisany w przykładzie I. Produktem jest N-(4-bromobutylo)-homoftalimid.

Wydajność: 25,1 g (85%). Temperatura topnienia: 80—83°C.

Następnie postępuje się jak w przykładzie I, otrzymując podobne wyniki.

Przykład III. 1,62 g (0,01 mola) bezwodnika homoftalowego i 2,84 g (0,01 mola) N-(4-aminobutylo)-3'-metylopiperydiny ogrzewa się w 120°C w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w mieszaninie etanolu z eterem i roztwór zakwasza gazowym chlorowodorem. Wydzieloną białą krystaliczną substancję odsącza się. Produktem jest N-[4-(3'-metylopiperydino)-butylo]-homoftalimid.

Wydajność: 2,7 g (78%). Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru wynosi 206—208°C.

35 Dane analityczne dla C₁₉H₂₆N₂O₂ · HCl (350,90):

Obliczono, %: N 7.98

Znaleziono, %: N 7.61

Przykład IV. N-(3-bromopropilo)-ftalimid przygotowuje się w sposób opisany w przykładach I lub II. 26,8 g (0,1 mola) otrzymanego w ten sposób N-(3-bromopropilo)-ftalimidu oraz 10 g (0,1 mola) 3-hydroksy-piperydiny rozpuszcza się w 200 ml izopropanolu. Po dodaniu 14 g suchego K₂CO₃ dla związania kwasu, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 2 godzin. Po ochłodzeniu i przesączeniu, przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i roztwór zakwasza do pH = 3 przez wprowadzenie gazowego chlorowodoru. Osad odsącza się. Białą krystaliczny produkt jest chlorowodorkiem N-[3-(3'-hydroksy-piperydino)-propilo]-ftalimidu.

Wydajność: 28,90 g (82%). Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol-eter wynosi 222—223°C.

55 Dane analityczne dla C₁₆H₂₀N₂O₃ · HCl (324,82):

Obliczono, %: N 8.62

Znaleziono, %: N 8.75

Przykład V. 22,3 g (0,1 mola) N-(3-chloropropilo)-ftalimidu i 10 g (0,1 mola) 3-hydroksy-piperydiny rozpuszcza się w benzenie. 14 g suchego K₂CO₃ dodaje się do mieszaniny reakcyjnej celem związania kwasu. Po sześciogodzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 65 ochładza się i odsącza. Przesącz odparowuje się,

po czym oddziela się chlorowodorek N-[3-(3'-hydroksy-piperydino)-propylo]-ftalimidu w sposób opisany w przykładzie IV. Wydajność: 22,0 g (68%).

Przykład VI. 18,5 g (0,1 mola) ftalimidu potasu i 17,3 g (0,1 mola) 1-chloro-3-bromo-propanolu-2 ogrzewa się w 200°C na łaźni metalowej w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną przelewa się do acetonu i odsąca się KBr. Przesącz rozcieńcza się wodą, po czym od-
dziela się N-(3-chloropropanolo-2)-ftalimid.

Wydajność: 15,5 g (65%)

Dane analityczne dla $C_{11}H_{10}ClNO_3$ (239,70):

Obliczono, %: N 5.85

Znaleziono, %: N 5.60

Dalej postępuje się jak w przykładzie I.

Przykład VII. 14,7 g (0,1 mola) ftalimidu i 17,3 g (0,1 mola) 1-chloro-3-bromo-propanolu-2 rozpuszcza się w 300 ml etanolu i dodaje do roztworu 14 g suchego K_2CO_3 . Po ogrzewaniu w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną mieszaninę

reakcyjną przesącza się. Przesącz rozcieńcza się wodą, po czym oddziela się N-(3-chloro-propanolo-2)-ftalimid.

Wydajność: 19,2 g (80%). Temperatura topnienia: 65–66°C.

Przykład VIII. 3,2 g (0,01 mola) N-[4-(n-butylo-etanolo-amino)-butylo]-ftalimidu i 1,53 g (0,01 mola) jodku etylu ogrzewa się w acetonie w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się eterem aż do wypadnięcia białych kryształów monoetylojodku imidu kwasu N-[4-(n-butylo-etanolo-amino)-butylo]-ftalowego.

Wydajność: 1,9 g (60%). Temperatura topnienia: 120–122°C.

Dane analityczne dla $C_{20}H_{31}N_2O_3$ (474,39):

Obliczono, %: N 5.90

Znaleziono, %: N 5.97

Związki o wzorze ogólnym 1, otrzymane takimi samymi sposobami, jak opisane powyżej, podano w zamieszczonej poniżej tablicy.

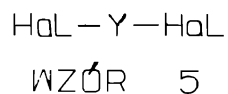
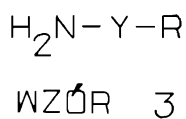
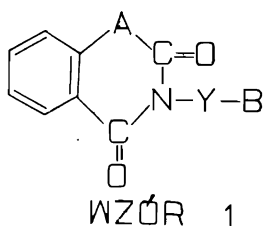
A	Y	R	Według przykładu	Wydajność %	Temperatura topnienia °C	Wzór i ciężar cząsteczkowy
—	-(CH ₂) ₄ -	Wzór 6	I	69	131—133	$C_{18}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$ 354.89
—	-(CH ₂) ₄ -	-NH-C ₆ H ₅	IV	75	239—240	$C_{18}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ 336.87
—	-(CH ₂) ₄ -	Wzór 7	IV	80	205—207	$C_{17}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ 338.85
—	-(CH ₂) ₃ -	Wzór 7	IV	82	222—223	$C_{16}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl$ 324.82
			V	68		
-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	Wzór 8	III	78	206—208	$C_{19}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$ 350.90
—	-(CH ₂) ₄ -	Wzór 9	I	57	255—257	$C_{18}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ 336.87
—	-(CH ₂) ₄ -	Wzór 10	I	80	57—59	$C_{16}H_{18}N_2O_3$ 286.34
					165—167	$C_{16}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$ 322.80
—	-(CH ₂) ₄ -	Wzór 11	VIII	60	120—122	$C_{20}H_{31}N_2O_3$ 474.39
—	-(CH ₂) ₄ -	Wzór 12	V	65	185—186	$C_{17}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$ 222.85
—	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	Wzór 7	IV	78	204—206	$C_{16}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$ 340.82
—	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	Cl	VI	65	65—66	$C_{11}H_{10}ClNO_3$ 239.70
			VII	80		

Zastrzeżenie patentowe

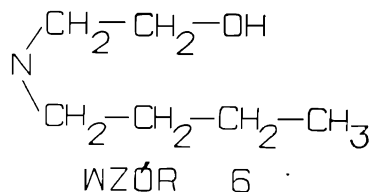
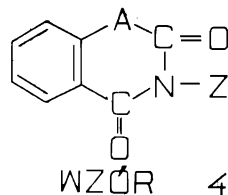
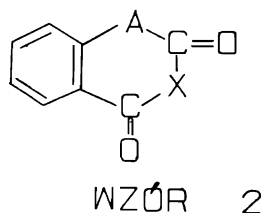
Sposób wytwarzania nowych pochodnych ftalimidu o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza wiązanie bezpośrednie lub grupę metylenową, Y oznacza grupę alkilenową o 1—5 atomach węgla lub grupę hydroksyalkilenową o 1—5 atomach węgla, a B oznacza grupę drugo- lub trzeciorzędowej cykloheksyloaminy, grupę n-butylo-etanoloaminową, metylopiperydynową, hydroksypiperydynową, heksametylenoiminową, heptametyleno-

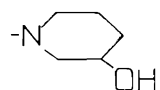
55 iminową lub pirolidonową-2, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym A ma wyżej podane znaczenie, zaś X oznacza atom tlenu lub grupę = NH, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza grupę wodorotlenową, rodnik drugo- lub trzeciorzędowej cykloheksyloaminy, n-butyloetanoloaminy, metylopiperydyny, hydroksypiperydyny, heksametylenoiminy, heptametylenoiminy i pirolidon-2, przy czym jeżeli R oznacza grupę wodorotlenową, wówczas otrzymany zwią-

zek poddaje się reakcji z czynnikiem halogenującym, a następnie reakcji z aminą o ogólnym wzorze B-H, w którym B ma wyżej podane znaczenie, albo też związek o ogólnym wzorze 4, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom wodoru lub potasu, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom halogenu, po czym otrzymany związek poddaje się reakcji

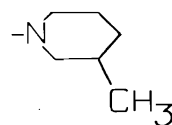


z aminą o ogólnym wzorze B-H, w którym B ma wyżej podane znaczenie i otrzymaną wolną zasadę przeprowadza się ewentualnie w znany sposób w addycyjną sól z kwasem lub w czwartorzędową pochodną amoniową, albo addycyjną sól z kwasem i ewentualnie czwartorzędową pochodną amoniową przekształca się w znany sposób w wolną zasadę.

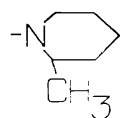




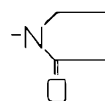
WZÓR 7



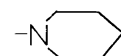
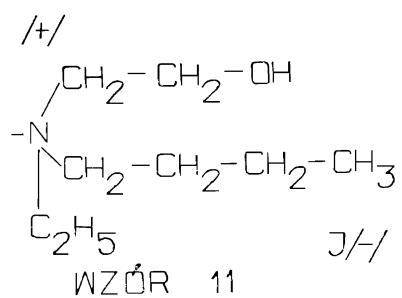
WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10



WZÓR 12