



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.XI.1966 (P 117 719)

Pierwszeństwo: 16.XII.1965 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 10.VII.1970

Kl. 12 p, 10/01

MKP C 07 d, 53/00

CZYTAŁNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Herbert Arnold, Kurt Pahls, dr Rolf
Rebling, prof. dr Norbert Brock, dr Hans-Die-
ter Lenke

Właściciel patentu: Asta — Werke Aktiengesellschaft Chemische Fabrik,
Brackwede/Westf. (Niemiecka Republika Federalna)

**Sposób wytwarzania nowych, rozszerzających naczynia wieńcowe
zasadowych estrów**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, rozszerzających naczynia wieńcowe zasadowych estrów o wzorze ogólnym 1, w którym podstawniki R, jednakowe lub różne, oznaczają niższe grupy alkoksylowe, korzystnie grupy metoksylowe, n oznacza liczbę całkowitą 1 — 3, korzystnie 3, m oznacza liczbę 2 lub 3, z oznacza liczbę całkowitą 2 — 4, a y oznacza liczbę 2 lub 3, przy czym z i y łącznie oznaczają liczbę całkowitą 5 — 7 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Podstawniki R korzystnie znajdują się w pierścieniach fenylowych w położeniu 3, 4 i 5 w stosunku do grupy karboksylowej. Szczególnie dobre właściwości wykazują pochodne homopiperazyny, to jest związki o wzorze ogólnym 1, w którym z = 2, a y = 3, a zwłaszcza dwuester kwasu 3, 4, 5-trójmetoksybenzoesowego i N,N' — bis-(ω-hydroksy-propylo)-homopiperazyny.

Według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że alkohol o ogólnym wzorze 2, w którym m, z oraz y mają znaczenie podane wyżej, poddaje się ewentualnie w obecności czynnika wiążącego kwas, reakcji z halogenkiem kwasu benzoowego o ogólnym wzorze 3, w którym R i n mają znaczenie podane wyżej, zaś X oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu, albo benzoetan srebra lub metalu alkalicznego o ogólnym wzorze 4, w którym R i n mają znaczenie podane wyżej, zaś Me oznacza

2

kation srebrowy lub metalu alkalicznego, poddaje się w podwyższonej temperaturze reakcji ze związkiem N,N'-bis-chlorowcoalkilowym o ogólnym wzorze 5, w którym m, z, y oraz X mają znaczenie wyżej podane, albo też ester kwasu benzoowego o ogólnym wzorze 6, w którym R, m, n i X mają znaczenie wyżej podane, poddaje się w podwyższonej temperaturze i ewentualnie w obecności czynnika wiążącego kwas, reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym z i y mają znaczenie wyżej podane.

Reagenty stosuje się korzystnie w ilościach równoważnych oraz reakcję prowadzi ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika.

Otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się następnie ewentualnie w sole, albo też z soli wyodrębnia się wolne zasady.

Reakcję chlorku kwasu benzoowego o ogólnym wzorze 3 z alkoholem o ogólnym wzorze 2 prowadzi się korzystnie w środowisku bezwodnych obojętnych rozpuszczalników organicznych w obecności trzeciorzędowych amin jako czynnika wiążącego kwas, albo w środowisku samej tylko aminy trzeciorzędowej bez stosowania rozpuszczalnika. Jako rozpuszczalnik stosuje się aceton, dioksan, benzen lub toluen. W przypadku gdy reakcję prowadzi się w nieobecności aminy trzeciorzędowej, otrzymuje się bezpośrednio dwuchlorowodorki związków o ogólnym wzorze 1. Korzystnie stosuje się wówczas rozpuszczalnik ta-

ki, jak chloroform, benzen lub dioksan.

Alkohole o ogólnym wzorze 2, stosowane jako materiał wyjściowy wytwarza się wieloma sposobami. Na przykład otrzymuje się je w znany sposób drogą reakcji odpowiednich ω -chlorowcoalkanolu z homopiperazyną lub jej wyższymi homologami, albo drogą reakcji dwuaminodwualkoholi o ogólnym wzorze 8, w którym m i z mają wyżej podane znaczenie, z dwuhalogenkiem alkilenem o ogólnym wzorze 9, w którym X i y mają wyżej podane znaczenie. Ten ostatni sposób jest opisany na przykład przez K. Schloeger i R. Schloeger w *Monatshefte der Chemie*, 95 (1964) str. 935.

Wyjściowe związki o ogólnym wzorze 5 otrzymuje się w znany sposób, na przykład drogą reakcji związku o ogólnym wzorze 10, w którym m, y i X mają znaczenie wyżej podane, z dwuhalogenkiem alkilenem o ogólnym wzorze 9, albo drogą reakcji związku o ogólnym wzorze 2, na przykład z chlorkiem tionylu lub bromkiem tionylu. Sposób otrzymywania związków o ogólnym wzorze 7 jest opisany na przykład w *Ber. L. deutsch. chem. Ges.*, 23 (1890) str. 326 oraz 32 (1899) str. 2038.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają specyficzne działanie rozszerzające naczyń wieńcowe, przy czym najbardziej czynny produkt wytwarzany tym sposobem przewyższa pod względem aktywności i czasu działania znane dotychczas preparaty rozszerzające naczyń wieńcowe.

Sposób według wynalazku objaśniają poniższe przykłady.

Przykład I. Monohydrat dwuchlorowodoru N,N' -bis-[3-(3', 4', 5'-trójmetoksybenzoiloksy)-propylo]-homopiperazyny. 21,6 g N,N' -bis-(3-hydroksypropylo)-homopiperazyny i 63,8 g chlorku 3, 4, 5-trójmetoksybenzoilu rozpuszcza się w 600 częściach objętościowych suchego chloroformu i podgrzewa do wrzenia w ciągu pięciu godzin, po czym chloroform odpędza się pod próżnią. Pozostałość roztwarza się w wodzie i przemywa eterem. Fazę wodną alkalinizuje się. Wydzieloną oleistą zasadę ekstrahuje się eterem i wyciąg ten osusza nad siarczanem sodowym. Po odpędzeniu eteru pod próżnią, lepka pozostałość rozpuszcza się w 150 ml alkoholu etylowego i zadaje wyliczoną ilością roztworu chlorowodoru w eterze. Wkrótce wykryszalizowuje dwuchlorowodorek, który odsąca się pod obniżonym ciśnieniem, suszy i przekryszalizowuje ze 120 części objętościowych alkoholu etylowego. Po trzech dniach suszenia nad P_2O_5 otrzymuje się 45 — 50 g (66 — 70% wydajności teoretycznej) monohydratu dwuchlorowodoru N,N' -bis-[3-(3', 4', 5'-trójmetoksybenzoiloksy)-propylo]-homopiperazyny o temperaturze topnienia 194 — 198°C.

Stosowaną jako produkt wyjściowy N,N' -bis-(3-hydroksypropylo)-homopiperazynę wytwarza się w następujący sposób: 528,8 g bis-(3-hydroksypropylo)-etylenodwuaminy rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 1500 ml alkoholu absolutnego i 1215 g trójetiloaminy, po czym w trakcie mieszania i w temperaturze 50°C (łaźnia olejowa) wkrapla się w ciągu około trzech godzin 520 g

chlorobromopropanu. Po zakończeniu wkraplania temperaturę łaźni olejowej podwyższa się do 60°C i w tej temperaturze miesza zawartość kolby przez okres dwudziestu godzin. W miarę upływu czasu wytrąca się halogenowodorek trójetiloaminy. Po zakończeniu reakcji mieszaninę poreakcyjną pozostawia się do ostygnięcia, odsąca sól trójetiloaminy i przemywa za pomocą 100 ml alkoholu absolutnego. Alkohol i nadmiar trójetiloaminy oddestylowuje się z przesączu pod obniżonym ciśnieniem za pomocą strumieniowej pompy wodnej. Jako pozostałość otrzymuje się żółto-brązowy lepki olej, który następnie poddaje się ekstrakcji kolejno czterema porcjami po 500 ml suchego benzenu w temperaturze 40 — 60°C i stosując jednocześnie mieszanie. Z kolei benzen odpędza się na łaźni wodnej, w temperaturze 60°C. Pozostałość stanowi olej, który po kilku godzinach krzepnie tworząc twardą masę. Produkt ten rozdrabnia się i suszy w eksykatorze nad P_2O_5 . Temperatura topnienia 46 — 47°C. Temperatura wrzenia przy 0,0 w mmHg 141 — 142°C. Wydajność: 128,5 g.

Przykład II. Dwuchlorowodorek N -[2-(p-butoksybenzoiloksy)-etylo] N' -[3-(p-butoksybenzoiloksy)-propylo]-homopiperazyny. Do gorącego roztworu 10,1 g N -(2-hydroksyetylo)- N' -(3-hydroksypropylo)-homopiperazyny (o temperaturze wrzenia 115 — 120°C przy 0,04 mmHg) oraz 12,1 g trójetiloaminy w 150 ml bezwodnego benzenu wkrapla się w trakcie mieszania 25,5 g chlorku p-butoksybenzoilu rozpuszczonego w 50 ml bezwodnego benzenu i następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu półtorej godziny. Po ostygnięciu mieszaniny poreakcyjnej odsąca się chlorowodorek trójetiloaminy, osad przemywa niewielką ilością benzenu, zaś przesącz zadaje się 2 n kwasem chlorowodorowym. Wskutek tego wytrąca się produkt reakcji w postaci soli. Otrzymany chlorowodorek można bezpośrednio po odsączeniu przekryszalizować z etanolu (temperatura topnienia 178°C). W celu otrzymania zasady sól traktuje się 2 n roztworem wodorotlenku sodowego i wydzielony olej ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór ten przemywa się wodą i osusza nad siarczanem sodowym. Otrzymuje się 19,5 g oleistej surowej zasady (wydajność około 70%).

Przykład III. Monohydrat dwuchlorowodoru N,N' -bis-[3-(3', 4', 5'-trójmetoksybenzoiloksy)-propylo]-homopiperazyny. W 20 ml izopropanolu rozpuszcza się 0,26 g sodu i dodaje 1,30 g kwasu 3, 4, 5-trójmetoksybenzoesowego oraz 1,50 g dwubromowodoru N,N' -bis-(3-bromopropylo)-homopiperazyny (o temperaturze topnienia 203°C). Mieszaninę reakcyjną podgrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwunastu godzin i po ostudzeniu uwalnia się od wytrąconego bromku sodowego. Przesącz odparowuje się pod próżnią do sucha, pozostałość roztwarza w wodzie i otrzymany roztwór, po zalkalizowaniu, poddaje ekstrakcji eterem. Osuszony wyciąg eterowy zateża się, pozostałość roztwarza w 3 ml etanolu i wytrąca eterowym roztworem chlorowodoru. Po przekryszalizowaniu z 2 ml alkoholu otrzymuje się

0,6 g żądanego związku o temperaturze topnienia 196 — 199°C.

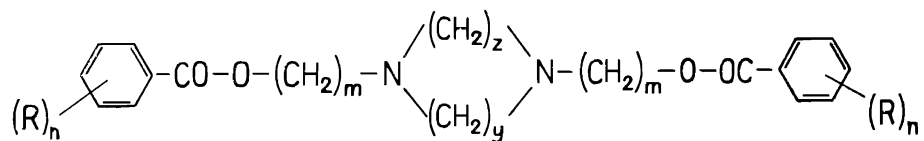
Przykład IV. Monohydrat dwuchlorowodoru N,N'-bis-[3-(3', 4', 5'-trójmetoksybenzoiloksy)-propylo]-homopiperazyny. 40,4 g estru 3-chloropropylowego kwasu 3, 4, 5-trójmetoksybenzoowego, 7,0 g homopiperazyny, 9,7 g węglanu potasowego i 70 ml bezwodnego dioksanu ogrzewa się w ciągu dwudziestu pięciu godzin pod chłodnicą zwrotną. Otrzymaną mieszaninę po reakcji wlewa się do wody i dwukrotnie poddaje ekstrakcji chlorkiem metylenu. Z kolei połączone wyciągi eterowe przemycza się trzykrotnie wodą i następnie wytrząsa z 2 n kwasem chlorowodorowym. N,N'-[3-(3', 4', 5'-trójmetoksybenzoiloksy)-propylo]-homopiperazyna wydziela się w postaci oleju jako dwuchlorowodorek. Produkt ten natychmiast oddziela się. Po upływie krótkiego czasu produkt zestala się, po czym odciąga się go przy mocnym wyciskaniu i przekrystalizowuje z około 100 ml benzenu. Produkt reakcji krystalizuje z większą ilością wody krystalizacyjnej, zaś po dłuższym suszeniu nad pięciotlenkiem fosforu otrzymuje się monohydrat o temperaturze topnienia 196 — 197°C. Wydajność 21 g czyli 43,2% wydajności teoretycznej.

Przykład V. N,N'-bis-[3-(3', 4', 5'-trójmetoksybenzoiloksy)-propylo]-1,5-diazacyklooktan. W kolbie trójszyjnej wyposażonej w chłodnicę zwrotną rozpuszcza się 37 g chlorku 3, 4, 5-trójmetoksybenzoilu w 200 ml bezwodnego benzenu i następnie w temperaturze 50 — 60°C wkrapla mieszaninę złożoną z 15,2 g N,N'-bis-(3-hydroksypropylo)-1,5-diazacyklooktanu (o temperaturze wrzenia 135 — 140°C przy 0,05 mmHg), 14 g trójetyloaminy oraz 200 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę reakcyjną podgrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu półtorej godziny i po ostygnięciu odsącza pod obniżonym ciśnieniem wydzielony chlorowodorek trójmetryloaminy. Przesącz poddaje się ekstrakcji za pomocą 2 n kwasu chlorowodorowego.

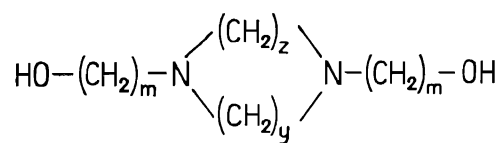
Po oddzieleniu warstwy wodnej alkalizuje się ją stężonym roztworem wodorotlenku sodowego, przy czym jednocześnie stosuje się oziębianie i następnie poddaje ją ekstrakcji benzenem. Po osuszeniu nad siarczanem sodowym i odpędzeniu rozpuszczalnika pod próżnią uzyskuje się 34,5 g zasady w postaci oleju. W celu przeprowadzenia w dwuchlorowodorek zasadę estrową rozpuszcza się w 100 ml alkoholu i wytrąca eterowym roztworem chlorowodoru.

Zastrzeżenie patentowe

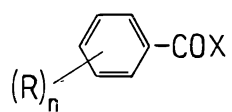
Sposób wytwarzania nowych, rozszerzających naczynia wieńcowe zasadowych estrów o ogólnym wzorze 1, w którym podstawnik R, jednakowe lub różne, oznaczają niższe grupy alkoksylowe, korzystnie grupy metoksylowe, n oznacza liczbę całkowitą 1 — 3, korzystnie 3, m oznacza liczbę 2 lub 3, z oznacza liczbę całkowitą 2 — 4, a y oznacza liczbę 2 lub 3, przy czym z i y łącznie oznaczają liczbę całkowitą 5 — 7, znamienne tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym m, z oraz y mają znaczenie wyżej podane, poddaje się ewentualnie w obecności czynnika wiążącego kwas, reakcji z halogenkiem kwasu benzoowego o ogólnym wzorze 3, w którym R i n mają znaczenie wyżej podane, zaś X oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru lub bromu, albo benzoesan srebra lub metalu alkalicznego o ogólnym wzorze 4, w którym R i n mają znaczenie wyżej podane, zaś Me oznacza kation srebrowy lub metalu alkalicznego, poddaje się w podwyższonej temperaturze reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym m, z, y oraz X mają znaczenie wyżej podane, albo też ester kwasu benzoowego o ogólnym wzorze 6, w którym R, n, m i X mają znaczenie wyżej podane, poddaje się w podwyższonej temperaturze i ewentualnie w obecności czynnika wiążącego kwas, reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 7, w którym z i y mają znaczenie wyżej podane, po czym otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.



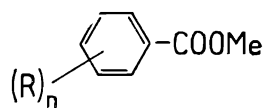
Wzór 1



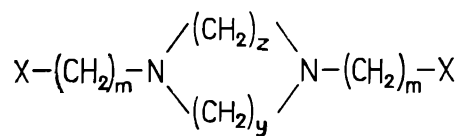
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5

