

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

85526

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18.01.74 (P. 168191)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1978

MKP C07d 31/44

Int. Cl.² C07D 213/60

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Alicja Świrski, Leszek Krzywosiński, Maria Bogdał

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych alkiloaminoalkiloamidów kwasów 2-/4-chlorowcoanilino-/nikotynowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania alkiloaminoalkiloamidów kwasów 2-/4-chlorowcoanilino-/nikotynowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chlorowca, n oznacza liczbę 2 lub 3, R_2 i R_3 oznaczają niższe rodniki alkilowe, które łącznie z atomem azotu mogą ewentualnie tworzyć pierścień heterocykliczny, przy czym pierścień ten może zawierać drugi heteroatom, taki jak atom tlenu, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Są to związki nowe, mogące znaleźć zastosowanie jako produkty pośrednie do dalszych syntez, lub jako środki działające na ośrodkowy układ nerwowy, w szczególności jako środki przeciwdrgawkowe.

Sposobem według wynalazku chlorek kwasu 2-/4-chlorowcoanilino-/nikotynowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 , R_3 i n mają podane wyżej znaczenie. Wyjściowy chlorek kwasowy wytwarza się korzystnie bezpośrednio przed reakcją z odpowiedniego kwasu 2-/4-chlorowcoanilino-/nikotynowego i chlorku tionylu. Reakcję prowadzi się w środowisku węglowodoru aromatycznego, korzystnie benzenu, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, w czasie 1–3 godzin.

Stosowanie środka wiążącego chlorowodór okazało się przy tej reakcji zbędne. Rolę tę spełnia używana w reakcji amina posiadająca drugi atom azotu w formie aminy trzeciorzędowej. Produkt reakcji można wyodrębnić zarówno w postaci chlorowcowodorku jak i wolnej zasady.

P r z y k ł a d I. Chlorowodorek dwuetyloaminoetyloamidu kwasu 2-/4-chloroanilino-/nikotynowego.

Do 50 ml benzenu dodano 7,5 g (0,03 mola) kwasu 2-/4-chloroanilino-/nikotynowego i po ogrzaniu mieszaniny do wrzenia wklepiono 4 ml chlorku tionylu. Ogrzewano mieszaninę do rozpuszczenia osadu (około 2 godziny), oddestylowano benzen z nadmiarem chlorku tionylu, dodano 50 ml czystego benzenu i 3,4 g (0,03 mola) dwuetyloaminoetyloaminy i ogrzewano w ciągu godziny. Po oddestylowaniu benzenu z mieszaniny reakcyjnej pozostałość rozpuszczono w 80 ml metanolu, przesączono z węglem aktywnym, a do przesączu dodano po oziębieniu 240 ml eteru dwuetylowego. Wytrącony osad wyodrębniono. Otrzymano 6,1 g produktu, który po powtórnej krystalizacji z mieszaniny metanolu z eterem dwuetylowym wykazywał temperaturę topnienia 160–161°C.

Analiza dla wzoru $C_{18}H_{23}N_4OCl \cdot HCl$:

Obliczono:	56,40% C;	6,28% H;	14,62% N;	18,45% Cl;
otrzymano:	56,73% C;	6,36% H;	14,77% N;	18,21% Cl;

Przykład II. Chlorowodorek dwumetyloaminopropylamidu kwasu 2-/4-chloroanilino/-nikotynowego.

Do roztworu benzenowego 8 g (0,03 mola) chlorku kwasu 2-/4-chloroanilino/-nikotynowego, otrzymanego według sposobu opisanego w przykładzie I, dodano 3,1 g (0,03 mola) dwumetyloaminopropylaminy i mieszaninę ogrzewano 2 godziny. Pozostałość po oddestylowaniu benzenu rozpuszczono w 100 ml wody zakwaszonej kwasem solnym do wartości pH około 3, odsączono z węglem, przesącz zalkalizowano wodą amoniakalną uzyskując wolną zasadę o temperaturze topnienia 71–72°C z wydajnością 70%.

Monochlorowodorek otrzymany przez dodanie obliczonej ilości eterowego roztworu chlorowodoru do metanolowego roztworu zasady wykazywał temperaturę topnienia 167–168°C. Dwuchlorowodorek otrzymany analogicznie wykazywał temperaturę topnienia 220–222°C.

Analiza dla wzoru $C_{17}H_{21}N_4OCl \cdot 2HCl$.

Obliczono:	50,32% C;	5,71% H;	13,81% N;	26,21% Cl;
otrzymano:	50,47% C;	5,68% H;	13,70% N;	26,53% Cl.

Przykład III. Dwuchlorowodorek 1-morfolinoetyloamidu kwasu 2-/4-chloroanilino/-nikotynowego.

Do roztworu 8 g (0,03 mola) chlorku kwasu 2-/4-chloroanilino/-nikotynowego otrzymanego według sposobu opisanego w przykładzie I, dodano 3,9 g (0,03 mola) 1-morfolinoetyloaminy. Otrzymano według sposobu opisanego w przykładzie II 9 g wolnej zasady wykazującej temperaturę topnienia 82–83°C.

Dwuchlorowodorek wykazywał temperaturę topnienia 263–264°C.

Analiza dla wzoru $C_{18}H_{23}N_4O_2Cl_3$.

Obliczono:	49,84% C;	5,34% H;	12,92% N;	24,52% Cl;
otrzymano:	49,32% C;	5,43% H;	12,62% N;	24,33% Cl.

Przykład IV. Chlorowodorek 1-piperydinoetyloamidu kwasu 2-/4-chloroanilino/-nikotynowego

Do roztworu 8 g (0,03 mola) chlorku kwasu 2-/4-chloroanilino/-nikotynowego otrzymanego według sposobu opisanego w przykładzie I dodano 3,9 g (0,03 mola) 1-piperydinoetyloaminy. Otrzymano według sposobu opisanego w przykładzie II 8,7 g wolnej zasady wykazującej temperaturę topnienia 114–115°C. Chlorowodorek otrzymany w roztworze metanolowo-acetonowym wykazywał temperaturę topnienia 234–236°C (z rozkładem).

Analiza dla wzoru $C_{19}H_{23}N_4OCl \cdot HCl$

Obliczono:	57,72% C;	6,12% H;	14,17% N;	17,94% Cl;
otrzymano:	57,52% C;	6,23% H;	14,19% N;	18,15% Cl.

Przykład V. Chlorowodorek dwuetyloaminoetyloamidu kwasu 2-/4-bromoanilino/-nikotynowego.

Do 40 ml benzenu dodano 8,8 g (0,03 mola) kwasu 2-/4-bromoanilino/-nikotynowego i po ogrzaniu mieszaniny do wrzenia wkroplono 4 ml chlorku tionylu. Ogrzewano 1 godzinę, oddestylowano benzen z nadmiarem chlorku tionylu, dodano 50 ml czystego benzenu i 3,4 g (0,03 mola) dwuetyloaminoetyloaminy. Ogrzewano 2 godziny, oddestylowano benzen, a pozostałość oczyszczano przez krystalizację z bezwodnego etanolu otrzymując 10,8 g chlorowodoru o temperaturze topnienia 157–158°C.

Analiza dla wzoru $C_{18}H_{24}N_4O \cdot BrCl$

Obliczono:	50,54% C;	5,65% H;	13,10% N;	18,68% Br;	8,29% Cl;
otrzymano:	50,59% C;	5,62% H;	13,25% N;	18,68% Br;	8,32% Cl.

Przykład VI. Chlorowodorek dwumetyloaminoetyloamidu kwasu 2-/4-fluoroanilino/-nikotynowego.

Do 70 ml benzenu dodano 7 g (0,03 mola) kwasu 2-/4-fluoroanilino/-nikotynowego i po ogrzaniu mieszaniny do wrzenia wkroplono 4 ml chlorku tionylu. Ogrzewano 4 godziny, oddestylowano benzen z nadmiarem chlorku tionylu, dodano 70 ml czystego benzenu i 2,7 g (0,03 mola) dwumetyloaminoetyloaminy. Ogrzewano we wrzeniu 3 godziny, oddestylowano benzen. Pozostałość rozpuszczono w 50 ml wody dodając kwasu solnego do wartości pH 3, przesączono z węglem aktywnym, przesącz zalkalizowano wodą amoniakalną. Odsączony osad (7,2 g) oczyszczono przez krystalizację z 60% metanolu uzyskując wolną zasadę o temperaturze topnienia 85–86°C. Chlorowodorek otrzymany w środowisku etanolu wykazywał temperaturę topnienia 185–186°C.

Analiza dla wzoru: $C_{16}H_{20}N_4OFCl$ –

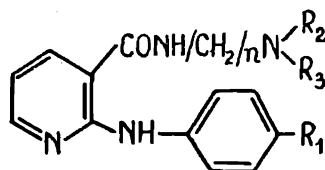
Obliczono:	56,72% C;	5,95% H;	16,54% N;	5,61% F;	10,47% Cl;
otrzymano:	56,92% C;	6,16% H;	16,42% N;	5,87% F;	10,36% Cl.

Zastrzeżenia patentowe

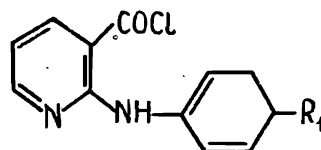
1. Sposób wytwarzania nowych alkiloaminoalkiloamidów kwasów 2-/4-chlorowcoanilino/-nikotynowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chlorowca, n oznacza liczbę 2 lub 3, R_2 i R_3 oznaczają niższe rodniki alkilowe, które łącznie z atomem azotu mogą ewentualnie tworzyć pierścień heterocykliczny, przy czym pierścień ten może zawierać drugi heteroatom taki jak tlen, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że chlorek kwasu 2-/4-chlorowcoanilino/-nikotynowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 , R_3 i n mają podane wyżej znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika organicznego z grupy węglowodorów aromatycznych, korzystnie w środowisku benzenu.

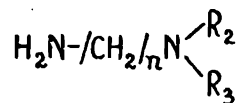
3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3