



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 33696

Kl. 12 o, 25

J. R. Geigy A. G.

(Bazyleja, Szwajcaria)

Sposób wytwarzania zasadowych estrów i amidów kwasów 1-arylocykloalkylo-1-karbonowych

Zgłoszono 24 czerwca 1946 r.

Udzielono 20 maja 1949 r.

Pierwszeństwo: 20 marca 1944 r. (Szwajcaria)

Nieznane były dotychczas terapeutycznie użyteczne związki szeregu kwasów cykloalkylojednokarbonowych lub ich homologów i produktów podstawienia. Obecnie stwierdzono, że zasadowe estry i amidy kwasów cykloalkylo-1-karbonowych arylowanych w położeniu 1 wykazują cenne właściwości terapeutyczne. Związki te można otrzymać według znanych metod wytwarzania zasadowych estrów kwasów karbonowych i zasadowych amidów kwasów karbonowych.

W celu wytworzenia estrów działa się np. zdolnymi do reakcji pochodnymi kwasów 1-arylocykloalkylo-1-karbonowych, a więc ich haloidkami, estrami lub bezwodnikami, w obecności lub w nieobecności środków kondensujących, na aminoalkohole podstawione trzeciorzędowo przy azocie, albo też zdolnymi do reakcji estrami omawianych aminoalkoholi, ewentualnie w obecności środków wiążących kwas, na wymienione kwasy lub ich sole. Pod kwa-

sami 1-arylocykloalkylo-1-karbonowymi rozumie się odpowiednie związki szeregu benzenowego i naftalenowego i to zarówno niepodstawione, jak i podstawione. Jako najważniejsze podstawniki wchodzi w grę grupy alkyłowe i alkoksyłowe oraz chlorowce. Pod zdolnymi do reakcji estrami aminoalkoholi rozumie się przede wszystkim estry z kwasami chlorowcowodorowymi, kwasami arylosulfonowymi i tym podobnymi. Można jednak również przeprowadzać kwasy 1-arylocykloalkylo-1-karbonowe w ich estry chlorowcoalkyłowe i te poddawać reakcji z aminami drugorzędowymi. Estry chlorowcoalkyłowe wytwarza się korzystnie tak, że na kwasy 1-arylocykloalkylo-1-karbonowe lub ich haloidki, estry albo bezwodniki, działa się w obecności lub w nieobecności środków kondensujących, chlorowcohydrynami alkylenowymi, albo też na sole tych kwasów działa się chlorowcohydrynami alkylenowymi lub dwuhaloidkami alkylenowymi, po czym w otrzyma-

nich związkach wymienia się ewentualnie obecne grupy wodorotlenowe na chlorowiec.

W celu wytworzenia amidów poddaje się reakcji kwasy 1-arylocykloalkylo-1-karbonowe z alkylenodwuaminami, które posiadają pierwszo — lub drugorzędową grupę aminową i co najmniej jedną trzeciorzędową grupę aminową, albo też działa się na sole metaliczne 1-arylowanych amidów kwasów cykloalkylo-1-karbonowych, zwłaszcza na sole z metalami alkalicznymi, zdolnymi do reakcji estrami odpowiednich aminoalkoholi. Do amidów dochodzi się też pośrednio jeśli kwasy cykloalkylokarbonowe lub ich pochodne albo produkty podstawienia poddaje się reakcji z aminoalkoholami o pierwszo — lub drugorzędowej grupie aminowej, albo też jeśli na amidy arylowanych w położeniu 1 kwasów cykloalkylo-1, karbonowych posiadających 1 do 2 atomów wodoru w grupie amidowej, lub ewentualnie na połączenia tych amidów z metalami, działa się chlorowcohydrynami alkylenowymi lub dwuhaloidkami, alkylenowymi po czym w tak otrzymanych oksyalkyloamidach lub zestryfikowanych oksyalkyloamidach wymienia się końcowy podstawnik na dwupodstawioną grupę aminową.

Przez przyłączenie haloidków alkylowych, haloidków alkylenowych, estrów kwasów arylosulfonowych, siarczanów dwualkylowych, haloidków aralkylowych itd. powstają w znany sposób czwartorzędowe związki powyższych estrów i amidów. Jeśli do reakcji z estrami chlorowcohydrynowymi kwasów cykloalkylokarbonowych lub chlorowcoalkyloamidami kwasów cykloalkylokarbonowych używa się trzeciorzędowych amin jak trójmetyloaminyny lub trójetyloaminy, wówczas powstają wprost czwartorzędowe związki aminowe.

Kwasy 1-arylocykloalkylo-1-karbonowe są przeważnie znane; o ile tak nie jest, otrzymuje się je tak samo, jak związki opisane w literaturze.

W podanych niżej przykładach części oznaczają części wagowe.

Przykład I. 20,8 części chlorobezwodnika kwasu 1-fenylocyklopentylo-1-karbonowego otrzymanego z kwasu, (Am. Soc. 1934, 56, 715) i chlorku tionyłu, rozpuszcza się w 250 częściach objętościowych absolutnego eteru i do roztworu tego, mieszając i dobrze chłodząc mieszaniną oziębiającą, wkrapla się roztwór 12 części dwuetyloaminoetanolu w 50 częściach objętościowych absolutnego eteru, przy czym temperaturę utrzymuje się poniżej 0° C i po skończonym wkraplaniu miesza dalej całość w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Na-

stępnie roztwór wytrząsa się dwa razy z wodą i raz z rozcieńczonym kwasem solnym, alkalizuje się połączone wodne wyciągi roztworem potażu i wyciąga je eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy nad potażem i oddestylowuje rozpuszczalnik. Zasada wrze przy ciśnieniu 0,07 mm słupa rtęci w temperaturze 112 — 115° C.

Zamiast kwasu 1-fenylocyklopentylo-1-karbonowego można też stosować jego pochodne podstawione w rdzeniu fenyłowym, np. związki 4-metoksy- lub etoksy- albo 4-chloro- lub bromofenyłowe. Odpowiednie amidy wytwarza się zupełnie analogicznie jak w powyższym przykładzie.

Jeżeli w powyższym przykładzie stosuje się zamiast chlorobezwodnika kwasu 1-fenylocyklopentylo-1-karbonowego chlorobezwodniki odpowiednich kwasów karbonowych metylowanych w rdzeniu fenyłowym, wówczas otrzymuje się poniżej podane estry.

Ester dwuetyloaminoetanolowy kwasu 1-2'-metylofenylo/-cyklopentylo - 1 - karbonowego, wrzący przy ciśnieniu 0,05 mm słupa rtęci w temperaturze 119 — 120° C, a z niego chlorowodorek o temperaturze topnienia 173 — 174° C.

Ester dwuetyloaminoetanolowy kwasu 1-3'-metylofenylo/-cyklopentylo - 1 - karbonowego, wrzący przy ciśnieniu 0,08 mm słupa rtęci w temperaturze 117 — 119° C, a z niego chlorowodorek o temperaturze topnienia 148—149° C.

Ester dwuetyloaminoetanolowy kwasu 1-4'-metylofenylo/-cyklopentylo - 1 - karbonowego, wrzący przy ciśnieniu 0,08 mm, słupa rtęci w temperaturze 113 — 115° C, a z niego chlorowodorek o temperaturze topnienia 167—168° C.

Przykład II. 20,4 części kwasu 1-fenylocykloheksylo-1-karbonowego (Am. Soc. 1934, 56, 715), 14 części β-chloroetylodwuetyloaminy i 20 części potażu w 250 częściach objętościowych suchego estru octowego mieszając ogrzewa się do wrzenia w ciągu 24 godzin. Po oziębieniu odsąca się chlorek potasu, przemywa pozostałość estrem octowym i połączone roztwory w estrze octowym wyciąga rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśny roztwór najpierw wyciąga się eterem a następnie uwalnia zasadę roztworem potażu i wyciąga ją eterem. Po wysuszeniu roztworu eterowego oddestylowuje się rozpuszczalnik. Pozostałość wrze przy ciśnieniu 0,12 mm słupa rtęci w temperaturze 136 — 138° C. Przez wprowadzanie par kwasu solnego do eterowego roztworu zasady otrzymuje się chlorowodorek który po przekrystalizowaniu z mieszaniny absolutnego alkoholu z estrem octowym topi się w temperaturze 162° C.

Przykład III. 23,7 części chlorobezwodnika kwasu 1-3',4'-dwumetylofenylo- - cyklopentylo-1-karbonowego poddaje się reakcji według przykładu I z 12 częściami dwuetyloaminoetanolu. Otrzymana zasada wrze przy ciśnieniu 0,05 mm słupa rtęci w temperaturze 126 — 128° C. W taki sam sposób otrzymuje się z 23,7 części chlorobezwodnika kwasu 1-4'-metylofenylo- - cykloheksylo-1-karbonowego i 12 części dwuetyloaminoetanolu zasadę wrzącą przy ciśnieniu 0,08 mm słupa rtęci w temperaturze 138 — 140° C.

Zasada otrzymana z 23,7 części chlorobezwodnika kwasu 1-fenylo-2,5-dwumetylocyklopentylo-1-karbonowego i 12 części dwuetyloaminoetanolu wrze przy ciśnieniu 0,06 mm słupa rtęci w temperaturze 128 — 130° C.

Przykład IV. 20,8 części chlorobezwodnika kwasu 1-fenylocyklopentylo-1-karbonowego poddaje się reakcji według przykładu I z 12 częściami N,N-dwuetyloetylenodwuaminy. Po przeróbce otrzymuje się nową zasadę wrzącą przy ciśnieniu 0,03 mm słupa rtęci w temperaturze 140 — 142° C.

Z 20,8 części chlorobezwodnika kwasu 1-fenylocyklopentylo-1-karbonowego i 13 części N,N-dwuetylo-N'-metyloetylenodwuaminy otrzymuje się zasadę wrzącą przy ciśnieniu 0,05 mm słupa rtęci w temperaturze 138 — 140° C.

Z 25 części chlorobezwodnika kwasu 1-3',4'-dwumetylofenylo- - cykloheksylo-1-karbonowego i 15 części N,N-dwuetylo-N'-etyloetylenodwuaminy otrzymuje się zasadę wrzącą przy ciśnieniu 0,04 mm słupa rtęci w temperaturze 159—161° C.

Przykład V. 40 części amidu kwasu 1-fenylocykloheksylo-1-karbonowego i 8 części amidku sodu w 400 częściach toluenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin; następnie dodaje się wolno obliczoną ilość β-chloroetylodwuetyloaminy i ogrzewa dalej aż do ukończenia reakcji. Po oziębieniu wytrząsa się roztwór toulenny z rozcieńczonym kwasem solnym i z wodnego wyciągu po przesączeniu go, wydziela się zasadę w zwykły sposób. Dwuetyloaminoetyloamid kwasu 1-fenylocykloheksylo-1-karbonowego wrze przy ciśnieniu 0,03 mm słupa rtęci w temperaturze 148 — 150° C.

Tę samą zasadę można otrzymać przez ogrzewanie do temperatury 200° C kwasu 1-fenylocykloheksylo-1-karbonowego z 2-dwuetyloaminoetyloaminą albo przez wielogodzinne gotowanie estru metylowego kwasu z aminą.

Przykład VI. 46 części chlorobezwodnika kwasu 1-fenylocykloheksylo-1-karbonowego poddaje się reakcji z 17 częściami chlorohydrynu

etylenu w obecności pirydyny. Po skończonej reakcji wytrząsa się mieszaninę reakcyjną z eterem i z wodą, roztwór eterowy suszy, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość frakcjonuje w próżni. Ester β-chloroetylowy kwasu 1-fenylocykloheksylo-1-karbonowego wrze pod ciśnieniem 0,02 mm słupa rtęci w temperaturze 110 — 115° C.

27 części tego związku poddaje się reakcji na ciepło z 14 częściami piperydyny i po skończonej reakcji wytrząsa się mieszaninę z eterem i z wodą. Z roztworu eterowego po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się ester piperydnoetylowy kwasu 1-fenylocykloheksylo-1-karbonowego w postaci jasnego oleju dobrze rozpuszczającego się w kwasach. Przy ciśnieniu 0,1 mm słupa rtęci wrze on w temperaturze 155—160° C.

Przykład VII. 41 części kwasu 1-fenylocyklopentylo-1-karbonowego i 12 części aminoetanolu ogrzewa się w ciągu 2 godzin do temperatury 200° C, przy czym pozwala się oddestylować wodzie tworzącej się przy kondensacji. Po ukończeniu reakcji rozpuszcza się otrzymany β-oksyetyloamid kwasu 1-fenylocyklopentylo-1-karbonowego w chloroformie i ogrzewa z obliczoną ilością pięcioclorku fosforu w ciągu 2 godzin do temperatury 60° C. Masę reakcyjną rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy przemycza roztworem sodu i wodą a następnie suszy go nad węglanem potasu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się β-chloroetyloamid kwasu 1-fenylocyklopentylo-1-karbonowego w postaci jasnego oleju.

27,5 części tego związku ogrzewa się z 18 częściami dwuetyloaminy w ciągu 10 godzin do temperatury 130° C. Następnie mieszaninę rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym, przesącza i strąca za pomocą sodu z wodnego roztworu dwuetyloaminoetyloamid kwasu 1-fenylocyklopentylo-1-karbonowego. Zasada wrze przy ciśnieniu 0,03 mm słupa rtęci w temperaturze 140 — 142° C.

Zamiast kwasów fenylocykloalkylokarbonowych można stosować analogiczne związki szeregu naftalenowego.

Przykład VIII. 20,8 części chlorobezwodnika kwasu 1-fenylocyklopentylo-1-karbonowego rozpuszcza się w 200 częściach absolutnego benzenu. Do roztworu tego mieszając i oziębiając wkrapla się roztwór 11 części γ-dwuetyloaminopropanolu w 50 częściach absolutnego benzenu, po czym ogrzewa się w ciągu 1 godziny do wrzenia. Roztwór benzenowy wytrząsa się dwukrotnie z wodą i raz z rozcieńczonym kwasem solnym. Połączone wyciągi wod-

ne przemywa się eterem, uwalnia zasadę za pomocą potażu i wyciąga ją eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy nad potażem i oddestylowuje rozpuszczalnik.

Ester γ -dwumetyloaminopropanolowy kwasu 1-fenylcyklopentylu-1-karbonowego wrze przy ciśnieniu 0,25 mm słupa rtęci w temperaturze 125 — 127° C. Chlorowodorek otrzymany z niego topi się w temperaturze 147 — 148° C.

W taki sam sposób otrzymuje się z odpowiednich chlorobezwodników kwasowych poniżej podane estry.

Ester γ -dwumetyloaminopropanolowy kwasu 1-2'-metylofenylcyklopentylu-1-karbonowego, wrzący przy ciśnieniu 0,08 mm słupa rtęci w temperaturze 119 — 121° C, a z niego chlorowodorek o temperaturze topnienia 135—136° C.

Ester γ -dwumetyloaminopropanolowy kwasu 1-3'-metylofenylcyklopentylu-1-karbonowego, wrzący przy ciśnieniu 0,09 mm słupa rtęci w temperaturze 117—120° C, a z niego chlorowodorek o temperaturze topnienia 135 — 136° C.

Ester γ -dwumetyloaminopropanolowy kwasu 1-4'-metylofenylcyklopentylu-1-karbonowego, wrzący przy ciśnieniu 0,04 mm słupa rtęci w temperaturze 109 — 110° C, a z niego chlorowodorek o temperaturze topnienia 186—187° C.

Ester γ -dwumetyloaminopropanolowy kwasu 1-3', 4'-dwumetylofenylcyklopentylu-1-karbonowego, wrzący przy ciśnieniu 0,15 mm słupa rtęci w temperaturze 136 — 137° C, a z niego chlorowodorek o temperaturze topnienia 156 — 158° C.

Przykład IX. 19,4 części chlorobezwodnika kwasu 1-fenylcyklobutylu-1-karbonowego podaje się reakcji według przykładu VIII z 12 częściami dwuetyloaminoetanolu. Po przeróbce otrzymuje się ester dwuetyloaminoetanolowy kwasu 1-fenylcyklobutylu-1-karbonowego, wrzący przy ciśnieniu 0,1 mm słupa rtęci w temperaturze 108 — 110° C, a z niego chlorowodorek o temperaturze topnienia 151 — 152° C.

W taki sam sposób można otrzymać homologi lub podstawione w pierścieniu estry kwasu 1-fenylcyklobutylu-1-karbonowego; wymienić można pochodne kwasu 1-2'-metylofenylcyklobutylu-1-karbonowego, kwasu 1-3'-metylofenylcyklobutylu-1-karbonowego, kwasu 1-4'-metylofenylcyklobutylu-1-karbonowego, kwasu 1-4'-chlorofenylcyklobutylu-1-karbonowego, 1-2'-metoksyfenylcyklobutylu-1-karbonowego itd.

Przykład X. 18 części chlorobezwodnika kwasu 1-fenylcyklopropylu-1-karbonowego pod-

aje się reakcji według przykładu VIII z 12 częściami dwuetyloaminoetanolu. Po przeróbce otrzymuje się ester dwuetyloaminoetanolowy kwasu 1-fenylcyklopropylu-1-karbonowego, wrzący przy ciśnieniu 0,05 mm słupa rtęci w temperaturze 105 — 107° C, a z niego chlorowodorek o temperaturze topnienia 133—134° C.

W taki sam sposób można otrzymać homologi lub podstawione w pierścieniu estry kwasu 1-fenylcyklopropylu-1-karbonowego; wymienić można pochodne kwasu 1-2'-metylofenylcyklopropylu-1-karbonowego, kwasu 1-3'-metylofenylcyklopropylu-1-karbonowego, kwasu 1-4'-metylofenylcyklopropylu-1-karbonowego, kwasu 1-4'-chlorofenylcyklopropylu-1-karbonowego, kwasu 1-4'-metoksyfenylcyklopropylu-1-karbonowego.

Zastosowanie mogą również znaleźć alkiowane cyklopropano-, cyklobutano- lub cyklopentanofenylkarbonowe kwasy, np. kwas 1-fenyl-2-metylocyklopropylu-1-karbonowy, kwas 1-2'-metylofenyl-2-metylocyklopropylu-1-karbonowy, kwas 1-3'-metylofenyl-2-metylocyklopropylu-1-karbonowy, kwas 1-4'-metylofenyl-2-metylocyklopropylu-1-karbonowy, kwas 1-4'-chlorofenyl-2-metylocyklopropylu-1-karbonowy, kwas 1-fenyl-2-etylocyklopropylu-1-karbonowy itd.

Przykład XI. 23,7 części chlorobezwodnika kwasu 1-fenylcykloheptylu-1-karbonowego rozpuszcza się w 300 częściach objętościowych absolutnego eteru i do roztworu tego, mieszając i dobrze chłodząc mieszaninę oziębiającą, wkrapla się roztwór 12 części dwuetyloaminoetanolu w 50 częściach objętościowych absolutnego eteru, przy czym temperaturę utrzymuje się poniżej 0° C i po skończonym wkraplaniu miesza dalej całość w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór wytrząsa się dwa razy z wodą i raz z rozcieńczonym kwasem solnym, alkalizuje się połączonymi wodnymi wyciągami potażem i wyciąga je eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, suszy nad potażem i oddestylowuje rozpuszczalnik. Zasada wrze przy ciśnieniu 0,07 mm słupa rtęci w temperaturze 140° C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania zasadowych estrów lub amidów kwasów 1-arylocykloalkylu-1-karbonowych, znamienny tym, że kwasy 1-arylocykloalkylu-1-karbonowe lub ich funkcjonalne pochodne przeprowadza się w znany sposób w ich aminoalkylowe estry lub ami-

dy i ewentualnie przemienia grupę aminową na czwartorzędową.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w celu wprowadzenia reszty aminoalkylowej kwasy 1-arylocykloalkylo-1-karbonowe lub ich funkcjonalne pochodne przeprowa-

dza się w znany sposób w chlorowcoalkylo-
lowe estry lub amidy i te poddaje reakcji z aminami.

J. R. Geigy A. G.

Zastępca: G. Lauter
adwokat