



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 17/03

Zgłoszono: 25.III.1965 (P 108 075)

Pierwszeństwo: 26.III.1964 Szwajcaria

MKP C 07 c 127/16

Opublikowano: 11.IV.1967

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G. Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych moczników

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych podstawionych moczników o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Stwierdzono, że dotychczas nieznanne podstawione moczniki o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą resztę alkilową, szczególnie metylową lub etylową, mają bardzo dobre działanie analgetyczne jak i przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, uśmierzające i potęgujące działanie narkozy.

Związki o wzorze ogólnym 1, wytwarza się przez reakcję 2-chloro-5-trójfluorometylofenyloizocyjanianu (estru α,α,α -trójfluoro-6-chloro-m-tolilowego kwasu izocyjanowego) lub zdolnej do reakcji funkcjonalnej pochodnej kwasu 2-chloro-5-trójfluorometylofenylokarbaminowego (kwasu 2-chloro-5-trójfluorometylokarbanilowego), zwłaszcza estru alkilowego (niższego alkilu) estru fenylowego, amidu, N-nitroamidu, N-acetyloamidu, N,N-dwufenyloamidu lub w obecności środka wiążącego kwas, jego chlorku z niższą alkiloaminą o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Prowadzenie reakcji zależy od stosowanych produktów wyjściowych. Reakcje z 2-chloro-5-trójfluorometylofenyloizocyjanianem prowadzi się na przykład w temperaturach 0° — 100° . Reagenty można stosować w ilościach odpowiadających ich stosunkom stechiometrycznym lub można stosować nadmiar jednego z reagentów, zwłaszcza aminy. Kolejność dodawania reagen-

2

tów jest dowolna, jednakże korzystnie jest, jeżeli dodaje się izocyjanian do aminy. Jako rozpuszczalnik lub rozcieńczalnik dla obydwóch reagentów można stosować benzen, toluen, chlorobenzen, chloroform, czterochlorek węgla, aceton, acetonitryl, tetrahydrofuran i dioksan, dla aminy — również alkohole i wodę.

Reakcję z niższymi estrami alkilowymi, z estrem fenylowym lub N,N-dwufenyloamidem kwasu 2 - chloro-5-trójfluorometylofenylokarbaminowym można prowadzić w temperaturach 0° — 250° w nieobecności rozpuszczalnika lub w obecności jednego z wyżej wymienionych rozpuszczalników z wyjątkiem wody. Reakcje z N-nitroamidem to znaczy z N-(2-chloro-5-trójfluorometylofenylo)-N'-nitromocznikiem prowadzi się, na przykład w wodzie lub w wodno-organicznym środowisku, takim jak dioksan (woda, w temperaturze wrzenia, a reakcje z amidem prowadzi się w temperaturach do około 200° , przy czym jako rozpuszczalnik można ewentualnie stosować, na przykład lodowaty kwas octowy lub fenol.

W reakcjach chlorku 2-chloro-5-trójfluorometylokarbamoidu z niższymi alkiloaminami stosuje się temperatury od 0° do 150° przy czym jako rozpuszczalnik stosuje się na przykład jeden z wyżej wymienionych, z wyjątkiem wody, a jako środek wiążący kwas stosuje ją nadmiar wprowadzanej w reakcję aminy lub III-rzęd. organiczną zasadę, taką jak trójetyloamina, dwumetylo-

anilina lub pirydyna, wreszcie nieorganiczną zasadą, taką jak wodorotlenek sodowy, węglan sodowy lub potasowy.

Według innego sposobu, związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję niższego izocyjanianu alkilu lub zdolnej do reakcji funkcjonalnej pochodnej niższego kwasu alkilokarbaminowego, zwłaszcza niższego estru alkilowego, estru fenylowego, amidu, N-nitroamidu, N-alkiloamidu lub N-nitrozo-N-alkiloamidu (to znaczy N,N'-dwualkilomocznika lub N,N'-dwualkilo-N-nitrozomocznika o dwóch takich samych niższych resztach alkilowych), N-acyloamidu, N,N-dwufenyloamidu lub ich chlorku w obecności środka wiążącego kwas z 2-chloro-5-trójfлуorometyloaniliną (α,α,α -trójfлуoro-6-chloro-m-toluidyną). Reakcje mogą również zachodzić w warunkach podanych wyżej dla izocyjanianów, ewentualnie dla odpowiednich pochodnych kwasu karbaminowego.

Stosowane w wyżej omówionych sposobach izocyjaniany i N-podstawione, zdolne do reakcji pochodne kwasu karbaminowego można wytwarzać, o ile już nie są znane, analogicznie do wytwarzania znanych aromatycznych ewentualnie alifatycznych izocyjanianów ewentualnie pochodnych kwasu karbaminowego.

Szczególnie łatwo rozkładające się chlorki kwasu karbaminowego, jak i izocyjaniany i estry kwasu karbaminowego można również wytwarzać bezpośrednio przed reakcją prowadzoną sposobem według wynalazku, z 2-chloro-5-trójfлуorometyloaniliny ewentualnie niższej alkiloaminy i fosgenu ewentualnie estru alkilowego kwasu chloromrówkowego lub estru fenylowego, w znany w zasadzie sposób i wytrącany surowy produkt ewentualnie w takim samym środowisku wprowadza się bezpośrednio w reakcję z niższą alkiloaminą ewentualnie z 2-chloro-5-trójfлуorometyloaniliną.

Inny jeszcze sposób polega na wytwarzaniu związków o wzorze ogólnym 1, przez przeprowadzenie N-(2-chloro-5-trójfлуorometylofenylo)N'-alkilotiomocznika, o niższej reszcie alkilowej bezpośrednio, albo poprzez odpowiedni N,N'-dwupodstawiony karbodwuimid w odpowiedni N-(2-chloro-5-trójfлуorometylofenylo)-N'-alkilomocznik. Dla przeprowadzenia pierwszego wariantu sposobu odpowiednimi są środki utleniające, takie jak na przykład nadtlenek sodowy w alkaliczno-wodnym roztworze, żelazaicyjanek potasowy, chlorek żelaza, nadmanganian potasowy, podchloryn sodowy lub potasowy w wodnym lub wodnoorganicznym środowisku.

Jako reagent w pierwszym stadium drugiego wariantu stosuje się, na przykład tlenek rtęci w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, na przykład w benzenie. Przyłączenie wody następuje łatwo przez traktowanie wodą lub mieszaniną wody i mieszającego się z wodą rozpuszczalnika organicznego, takiego jak tetrahydrofuran lub dioksan. Prostsze jest przeprowadzenie jednostopniowego sposobu, to znaczy traktowanie tiomocznika tlenkiem rtęci lub w tym przypadku, na przykład tlenkiem ołowiu lub innym związkiem ciężkiego metalu, w zawierającym wodę organiczną

rozpuszczalniku, na przykład w roztworze wodnym alkoholu etylowego.

Wymienione reakcje prowadzi się w zależności od zdolności reakcyjnej reagentów i temperatury wrzenia ewentualnie stosowanego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, w temperaturach od 0°—250°. Stosowane jako produkty wyjściowe tiomoczniki wytwarza się analogicznie do najpierw wymienionego lub drugiego z kolei przytoczonego sposobu z zastosowaniem izotiocyjanianów (olejek gorczycowy) zamiast odpowiednich izocyjanianów.

Jeszcze inny sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na przeprowadzeniu N-(2-chloro-5 - trójfлуorometylofenylo)-N'-alkiloguanidyny, zawierającej niższą resztę alkilową przez kwaśną lub alkaliczną hydrolizę lub przez traktowanie kwasem azotawym, w odpowiedni mocznik. Hydrolizę można prowadzić na przykład za pomocą rozcieńczonego wodnego kwasu lub ługu, na przykład kwasu solnego, kwasu siarkowego lub ługu sodowego w temperaturach od 0° do 150°. Traktowanie kwasem azotawym, na przykład roztworem azotynu metalu alkalicznego w co najmniej stechiometrycznej ilości rozcieńczonego kwasu solnego prowadzi się w temperaturze między 0° i 80°. Stosowane jako produkty wyjściowe guanidyny wytwarza się w znany w zasadzie sposób (Houben-Weyl, 4 wyd. tom VIII, str. 180—188).

Wreszcie związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się sposobem pokrewnym pierwszemu z przytoczonych powyżej procesów, który polega na wprowadzaniu w reakcję 2-chloro-5-trójfлуorometylofenyloizocyjanianu lub przechodzącej w podwyższonej temperaturze w ten izocyjanian, zdolnej do reakcji funkcjonalnej pochodnej kwasu 2-chloro-5-trójfлуorometylokarbaminowego, zwłaszcza amidu, N,N-dwufenyloamidu lub chlorku, z niższym N-alkiloamidem kwasu alkanowego, zwłaszcza z niższym N-alkiloformamidem lub N-alkiloacetamidem i najpierw otrzymany N-(2-chloro-5 - trójfлуorometylofenylo)-N'-alkilo-N'-alkanoidomocznik hydrolizuje do odpowiedniego N,N'-dwupodstawionego mocznika, o wzorze ogólnym 1. Hydrolizę można prowadzić na przykład za pomocą wodnych roztworów kwasów lub ługów na ciepło.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie nowych związków o wzorze ogólnym 1, nie ograniczając przez to zakresu wynalazku. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. W kolbie z mieszałem umieszcza się, przy wykluczeniu wilgoci 2 000 ml suchego benzenu, po czym wprowadza w temperaturze 5—10° około 50 g metyloaminy w postaci gazowej, wysuszonej nad wodorotlenkiem potasowym. Do benzenowego roztworu metyloaminy wkrapla się również przy chłodzeniu roztwór 221 g 2-chloro-5-trójfлуorometylofenyloizocyjanianu w 1 000 ml benzenu. Mieszaninę następnie ogrzewa się do temperatury pokojowej i pozostawia na 4—5 godzin. Następnie nadmiar metyloaminy i około 3/4 benzenu oddestylowuje się. Pozostałość zadaje się około 500 ml eteru naftowego, przy czym produkt reakcji wykrystalizowuje. Produkt ten odsacza się

i ewentualnie przekrystalizowuje z metanolu z dodatkiem niewielkiej ilości wody. Otrzymany N-(2-chloro-5 - trójf fluorometylofenylo)-N'-metylomocznik (N- α,α,α -trójf fluoro-6-chloro-m-tolilo)-N'-metylomocznik (topnieje w temperaturze 143—144°.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się stosując 80 g suchej etyloaminy, zamiast metyloaminy, N-(2-chloro-5-trójf fluorometylofenylo)-N'-etylomocznik (N-(α,α,α -trójf fluoro-6-chloro-m-tolilo)-N'-etylomocznik) o temperaturze topnienia 189—190° z mieszaniny metanolu i wody.

Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie I, otrzymuje się stosując 90 g suchej n-butyloaminy zamiast metyloaminy, N-(2-chloro-5-trójf fluorometylofenylo)-N'-n-butyloamocznik (N-(α,α,α -trójf fluoro-6 - chloro-m-tolilo)-N'-n-butyloamocznik) o temperaturze topnienia 126—127° (z benzenu).

Przykład IV. Wytwarza się najpierw roztwór estru etylowego kwasu 2-chloro-5-trójf fluoro-metylofenylokarbaminowego w następujący sposób 189 g 2-chloro-5-trójf fluorometyloaniliny rozpuszcza się w 500 ml benzenu i energicznie mieszając oraz dobrze oziębiając jednocześnie wkrapla się 115 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego i 2 n roztwór wodorotlenku sodowego w takiej ilości żeby mieszanina miała reakcję alkaliczną. Następnie mieszaninę reakcyjną, o odczynie alkalicznym wobec fenoloftaleiny miesza się dalej 1/2 godziny w temperaturze pokojowej po czym oddziela warstwę wodną. Roztwór benzenowy przemycza się trzykrotnie, za każdym razem 100 ml wody i suszy siarczanem sodowym. Roztwór benzenowy estru kwasu karbaminowego zadaje się następnie 40 g metyloaminy (rozpuszczonej w benzenie) i 5 godzin ogrzewa do temperatury 60°, po czym roztwór benzenowy zateża się do około połowy i przy oziębieniu wykrystalizowuje N-(2-chloro-5-trójf fluorometylofenylo)-N'-metylomocznik, który jak już opisano, przekrystalizowuje się z chlorobenzenu. Produkt topnieje w temperaturze 143—144°.

Przykład V. W kolbie rozpuszcza się 189 g 2-chloro-5-trójf fluorometyloaniliny w 2000 ml chlorobenzenu. Przy lekkim oziębieniu wkrapla się do otrzymanego roztworu, roztwór 60 g izocyjanianu metylu w 200 ml chlorobenzenu. Dla doprowadzenia reakcji do końca mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze 2 godziny do temperatury 50—60°.

Następnie oddestylowuje się w próżni większą część rozpuszczalnika i przy oziębieniu pozostałość krystalizuje. Podobnie jak w przykładzie I odsączony produkt oczyszcza się przez przekrystalizowanie z metanolu. Otrzymuje się N-(2-chloro-5-trójf fluorometylofenylo)-N'-metylomocznik, o temperaturze topnienia 143—144°.

Przykład VI. 189 g 2-chloro-5-trójf fluoro-metyloaniliny umieszcza się w kolbie i dodaje 50 g trójchlorobenzenu i 150 g N,N'-dwumetylomocznika. Mieszaninę następnie ogrzewa się na łaźni olejowej do temperatury 150—180° tak długo, dopóki jeszcze można stwierdzić wyraźne wy-

dzielanie się metyloaminy. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury około 70° i miesza z 500 ml gorącej wody, przy czym produkt reakcji zestala się w postaci krystalicznej. Produkt ten odciąga się i wilgotny przekrystalizowuje z metanolu. Okazuje się, że produkt jest identyczny z produktem opisanym w przykładzie I.

Przykład VII. 280 g N-(2-chloro-5-trójf fluorometylofenylo)-N'-etylotiomocznika zawiesza się w mieszaninie 1000 ml alkoholu i 1000 ml wody. Zawiesinę zadaje się 400 g świeżo wytrąconego tlenku ołowiu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin.

Następnie mieszaninę filtruje się na gorąco, po czym przy oziębieniu wykrystalizowuje znaczna część utworzonego N-(2-chloro-5-trójf fluorometylofenylo)-N'-etylomocznika. Po przekrystalizowaniu z metanolu (wody produkt topnieje w temperaturze 189—190°.

Przykład VIII. Potrzebną w tym procesie N-(2-chloro-5-trójf fluorometylofenylo)-N'-metyloguanidynę najprościej otrzymuje się z N-(2-chloro-5-trójf fluorometylofenylo)-N'-metylotiomocznika (wytwarzanego z 2-chloro-5-trójf fluorometyloaniliny w znany sposób przez reakcję z metylotiocyanianem allilu):

270 g tiomocznika rozpuszcza się w 500 ml alkoholu i zadaje 900 g tlenku ołowiu. Utworzoną zawiesinę nasycza się na zimno gazowym amoniakiem i przy przepuszczaniu amoniaku ogrzewa 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po zakończeniu tego okresu czasu mieszaninę siarczku ołowiu i tlenku ołowiu, odsącza się i przesącz odparowuje. Pozostałość można stosować bezpośrednio do następującej reakcji.

247 g N-(2-chloro-5-trójf fluorometylofenylo)-N'-metyloguanidyny rozpuszcza się w 1500 ml 5n kwasu solnego.

Podczas mieszania i lekkiego oziębiania (temperatura 15—20°) dodaje się bardzo małymi porcjami 70 g azotynu sodowego. Reakcję prowadzi się tak powoli, że praktycznie gazy nitrozowe nie uchodzą z mieszaniny reakcyjnej.

Przy oziębieniu wytrąca się N-(2-chloro-5-trójf fluorometylofenylo)-N'-metylomocznik, w postaci krystalicznej. Produkt krystaliczny odsącza się, przemycza wodą i suszy w próżni. W celu oczyszczenia przekrystalizowuje się go analogicznie jak w przykładzie I. Temperatura topnienia 143—144°.

Przykład IX. 233 g 2-chloro-5-trójf fluorometylomocznika zawiesza się w 250 g metyloacetamidu i 15 godzin ogrzewa do temperatury 200°. Następnie większą część nadmiaru metyloacetamidu oddestylowuje się w próżni. Olejową pozostałość rozpuszcza się w 500 ml metanolu i otrzymany roztwór ogrzewa się z 250 ml 4n ługu sodowego 1 godzinę do temperatury 40—50°.

Większą część metanolu odparowuje się w próżni, przy czym wytrąca się utworzony N-(2-chloro-5-trójf fluorometylofenylo)-N'-metylomocznik, który odsącza się, przemycza wodą i przekrystalizowuje z metanolu.

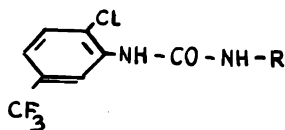
Temperatura topnienia 143—144°.

Zastrzeżenia patentowe

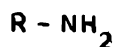
1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych moczników o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą resztę alkilową, **znamienny tym**, że 2-chloro-5-trójkfluorometylofenyloizocyjanian lub zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną kwasu 2-chloro-5-trójkfluorometylofenylokarbaminowego wprowadza się w reakcję z niższą alkiloaminą, o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że niższy izocyjanian alkilu lub zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną niższego kwasu alkilokarbaminowego wprowadza się w reakcję z 2-chloro-5-trójkfluorometyloaniliną.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że N-(2-chloro-5-trójkfluorometylofenylo)-N'-alkilo-tiomocznik, zawierający niższą grupę alkilową, bezpośrednio lub poprzez odpow-

wiedni N,N'-dwupodstawiony karbodwuimid, przeprowadza się w odpowiedni N-(2-chloro-5-trójkfluorometylofenylo)-N'-alkilomocznik.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że N-(2-chloro-5-trójkfluorometylofenylo)-N'-alkiloguanidynę, o niższej reszcie alkilowej przeprowadza się za pomocą kwaśnej lub zasadowej hydrolizy lub przez traktowanie kwasem azotawym w odpowiedni mocznik.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że izocyjanian 2-chloro-5-trójkfluorometylofenylo lub na gorąco przechodzącą w ten izocyjanian zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną kwasu 2-chloro-5-trójkfluorometylofenylokarbaminowego wprowadza się w reakcję z niższym N-alkilo-amidem kwasu alkanowego i otrzymany N-(2-chloro-5-trójkfluorometylofenylo)(N'-alkilo-N'-alkanoilomocznik hydrolizuje do odpowiedniego N,N'-dwupodstawionego mocznika, o wzorze ogólnym 1.



wzór 1



wzór 2