



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

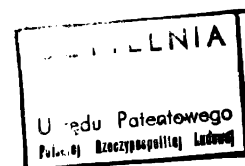
Zgłoszono: 12.01.74 (P. 168080)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.75

Opis patentowy opublikowano: 30.03.1979

Int. Cl.² C07D 319/04



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych m-dioksano-5-metyloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych m-dioksano-5-metyloamin o wzorze 1, w którym R oznacza grupę benzylową lub metylową, R¹ oznacza grupę metylową lub R i R¹ razem z atomem azotu, z którym są związane tworzą grupę azyrydynową, pirolidynową lub piperydynową, R⁴ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—2 atomach węgla lub fenyłową, a Ar oznacza grupę fenyłową, chlorowcofenylową, metoksyfenylową, metylofenylową, trójfluorometylofenylową, aceto-ksyfenylową, benzylksyfenylową lub 3-pirydyłową z tym, że jeżeli Ar oznacza podstawioną grupę fenyłową podstawnik znajduje się w położeniu innym niż pozycja meta w pierścieniu fenylowym, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami. Związki o wzorze 1, są użyteczne jako środki przeciwbólowe, z wyjątkiem związków, w których R oznacza grupę benzylową. Związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę benzylową znajdują zastosowanie do otrzymywania pochodnych o działaniu przeciwbólowym na drodze redukcyjnego odbenzylowania.

Przeciwbólowe dawki morfiny i jej syntetycznych namiastek powodują występowanie niepożądanych skutków ubocznych mniej więcej w tym samym stopniu. Pomimo to, ponieważ u niektórych pacjentów jedne środki mogą powodować działanie uboczne, a drugie nie, środki zastępcze są użytecznymi w lecznictwie dodatkami. W przypadku bólu trwającego krótki okres czasu (np. badań

2

diagnostycznych, badań wziernikiem pęcherza, zabiegów ortopedycznych), lek o krótszym okresie działania może być korzystniejszy niż morfina lub metadon.

5 Stwierdzono, że kilka związków zawierających pierścienie 1,3-dioksolanowe w strukturze chemicznej wykazują działanie przeciwbólowe.

10 Deksoksadrol, to jest chlorowoderek d-2,2-dwufenylo-4-(piperydylo-2)-1,3-dioksolanu wykazuje słabe działanie przeciwbólowe obok wywoływania dużych psychosomatycznych skutków ubocznych (Lasagna i Pearson Proc. Soc. Exp. Biol. M. Y. /118, 352/ 1965).

15 N,N-2-trójmetylo-1,3-dioksolano-4-metyloamina wykazuje słabe działanie przeciwbólowe, a obok tego wywołuje cholinergiczny skutek uboczny (McClure, Arch. int. Pharmacodyn 179, 154 /1969/).

20 Aminy wytwarzane sposobem według wynalazku nazwane są według Chemical Abstracts (The Naming and Indexing of Chemical Compounds section 259). Dla związków cyklicznych, w których grupa aminowa jest oddzielona od pierścienia (dioksanu) łańcuchem alifatycznym stosuje się nazwy „koniunkcyjne”, na przykład m-dioksano-5-metyloamina. Grecką literę α stosuje się do wskazania położenia następnego w stosunku do grupy aminowej. Nazwa m-dioksano-5-metyloamina 25 oznacza, że grupa metyloaminowa jest przyłączona w pozycji 5- do pierścienia dioksanu.

W przypadku podstawienia pierścienia dioksanu stosuje się takie nazwy jak na przykład N,N-dwumetylo- α -fenylo-(2-metylo-m-dioksanylo-5)metyloaminy.

Określenie „grupa chlorowcofenylowa” oznacza grupę fenyłową podstawioną atomem chlorowca, taką jak 2-chlorofenyłowa, 4-chlorofenyłowa, 2,4-dwuchlorofenyłowa i 4-fluorofenyłowa. Grupa metylofenylowa oznacza grupę fenyłową podstawioną grupą metylową, taką jak grupa 2-metylofenylowa, 3-metylofenylowa, 4-metylofenylowa. Grupa trójfluorometylofenylowa oznacza grupę fenyłową podstawioną grupą trójfluorometyłową, taką jak 2-trójfluorometylofenylowa i 4-trójfluorometylofenylowa. Grupa metoksyfenylowa oznacza grupę fenyłową podstawioną grupą metoksyłową, taką jak grupa 3-metoksyfenylowa i 4-metoksyfenylowa.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym R² oznacza grupę metylową lub benzylową, R³ oznacza grupę metylową albo R² i R³ razem z atomem azotu do którego są przyłączone tworzą grupę azyrydynową, pirolidynową lub piperidynową a Ar ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z aldehydem o wzorze R⁴CHO, w którym R⁴ ma wyżej podane znaczenie, w obecności trójfluorku boru.

Sposobem według wynalazku, korzystnie prowadzi się następujące reakcje: 2-[α -dwumetyloamino-(pirydylo-3)metylo]propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -(pirydylo-3)-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloamino-4-metylobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -(4-metylofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z aldehydem octowym i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -fenylo-(2-metylo-m-dioksanylo-5)metyloaminę;

2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z aldehydem propionowym i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -fenylo-(2-etylo-m-dioksanylo-5)-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z aldehydem benzoowym i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -fenylo-(2-fenylo-m-dioksanylo-5)metyloaminę;

2-[α -(N-metylo-N-benzylamino)benzyl]propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N-benzyl-N-metylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloamino-2-chlorobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -(2-chlorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloamino-4-chlorobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem

i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -(4-chlorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloamino-2,4-dwuchlorobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -(2,4-dwuchlorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloamino-4-fluorobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -(4-fluorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloamino-4-metoksybenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -(4-metoksyfenylo)-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloamino-2-metylobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -(2-metylofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloamino-4-benzylksybenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -(4-benzylksyfenylo)-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -piperidyno-4-chlorobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się 1-[α -(m-dioksanylo-5)-4-chlorobenzyl]piperidynę;

2-(α -pirolidynobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się 1-[α -(m-dioksanylo-5)benzyl]pirolidynę;

2-(α -dwumetyloamino-4-acetoksybenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -(4-acetoksyfenylo)-m-dioksano-5-metyloaminę;

2-(α -dwumetyloamino-4-metylobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z aldehydem octowym i otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -(4-metylofenylo)-(2-metylo-m-dioksanylo-5)metyloaminę.

W przypadku, gdy R⁴ we wzorze R⁴CHO oznacza atom wodoru, wyjściowym aldehydem jest formaldehyd. Jak wiadomo, formaldehyd jest lotny oraz nietrwały i dlatego stosuje się go zwykle w postaci polimerów jak paraformaldehyd lub triksan, przy czym w obu przypadkach rzeczywistym reagentem jest formaldehyd.

Jeśli w powyższym procesie stosuje się triksan, reakcję prowadzi się w obecności kwasu, jak kwas p-toluenosulfonowy.

Na przykład, N,N-dwumetylo- α -(pirydylo-3)-m-dioksano-5-metyloaminę można otrzymać w reakcji 2-[α -dwumetyloamino-(pirydylo-3)metylo]propanodiolu-1,3 z triksanem, w obecności kwasu p-toluenosulfonowego i chloroformu.

Farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne otrzymuje się w reakcji z kwasami, które nie zwiększają toksyczności związków w stosunku do wszystkich zwierząt ciepłokrwistych. Oprócz tego reszta tworząca sól nie ma istotnego znaczenia, jednakże w kilku przypadkach anion może mieć wpływ na właściwości związku, takie jak dobra rozpuszczalność, łatwość krystalizacji itp. Jako odpowiednie kwasy stosuje się kwasy mineralne, takie jak chłorowodorowy, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy i kwasy

karboksylowe, takie jak octowy, cytrynowy, maleinowy, winowy itp.

Sposób wytwarzania m-dioksano-5-metyloamin na drodze kondensacji z aldehydem jest przedstawiony na schemacie.

Korzystnie, 2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiol-1,3 i 1,5 równoważnika molowego paraformaldehydu ogrzewa się w stanie wrzenia w ciągu kilku godzin, w acetonitrylu z 3 równoważnikami molowymi kompleksu eterowego trójfluorku boru. Zimną mieszaninę reakcyjną wlewa się do nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu i mieszaninę wodną ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się, suszy i odparowuje do oleistej pozostałości. Chlorowodorek N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy wytwarza się przez potraktowanie eterowego roztworu substancji oleistej gazowym chlorowodorem.

Wyżej opisanym sposobem, 2-[α -N-metylo-N-benzylamino]benzyl]propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem i otrzymuje się N-benzyl-N-metylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminę.

Wyjściowe propanodiole-1,3 o wzorze 2 są związkami nowymi. Związki te wytwarza się na drodze reakcji drugorzędowej aminy z estrem dwualkylowym kwasu benzylideno- lub pirydylometyleno-malonowego i redukcji otrzymanego produktu.

Jak już wspomniano, związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę benzylową, nie wykazują działania przeciwbólowego, jednakże stanowią one związki przejściowe w procesie wytwarzania innych pochodnych o takim działaniu. Pochodne te otrzymuje się przez usunięcie grupy benzylowej na drodze redukcyjnego odbenzylowania. Redukcyjne odbenzylowanie prowadzi się znanym sposobem (R.B. Wagner i R.D. Zook, *Synthetic Organic Synthesis*, John Wiley, New York, N.J. 1965 str. 665) w amfiprotycznym rozpuszczalniku, na przykład 95% etanolu pod ciśnieniem wodoru 1,05–4,21 at, stosując katalizator taki jak pallad na węglu lub platynę. Odbenzylowany związek poddaje się alkilowaniu halogenkiem alkilowym lub alkenylowym, uzyskując pochodne alkilowe lub alkenylowe.

Na przykład N-benzyl-N-metylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminę można uwodornić w etanolu z 5% palladem na węglu, otrzymując N-metylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminę.

Związki o wzorze 1 zawierają co najmniej jeden asymetryczny węgiel w grupie metyloaminowej. W związku z powyższym mogą występować dwie różne postacie każdego związku stanowiące prawo i lewoskrętne izomery. Rozdzielenie mieszaniny izomerów daje czyste enancjomery o działaniu przeciwbólowym. Przez rozdzielenie związków przeciwbólowych z trzema centrami asymetrii uzyskuje się cztery pary diastereoizomerów. Jako środki znieczulające stosuje się korzystnie czyste izomery, przy czym można również stosować mieszaniny racemiczne w zależności od zawartości izomeru o działaniu przeciwbólowym.

Mieszaniny racemiczne związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, wykazują działanie przeciwbólowe, jednakże w mieszaninach tych

aktywność farmakologiczną posiada często w większym stopniu lub całkowicie jedna z postaci stereoisomerycznych.

Korzystnie, dl-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminę rozdziela się za pomocą jednowodzianu kwasu dwubenzoiło-1-winowego otrzymując l-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminę o działaniu przeciwbólowym. dl-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminę w roztworze octanu etylu, poddaje działaniu 0,5 równoważnika malowego wodzianu kwasu dwubenzoiło-1-winowego w roztworze octanu etylu. Z roztworu wytrąca się natychmiast oleista sól. Krystalizację prowadzi się przez dodanie metanolu i ogrzewanie na łaźni wodnej. Po odstawieniu na noc krystalizacja jest zakończona. Sól kwasu winowego zbiera się i powtórnie krystalizuje, otrzymując czystą sól l-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy z kwasem dwubenzoiło-1-winowym.

Z otrzymanej soli wytwarza się zawiesinę w wodzie i alkalinizuje roztworem wodorotlenku amonu. Zasadową mieszaninę ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się, suszy i odparowuje uzyskując stałą pozostałość, którą miesza się z eterem i traktuje gazowym chlorowodorem. Po rekrystalizacji z mieszaniny metanol-octan etylu otrzymuje się chlorowodorek l-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy.

Działanie przeciwbólowe związków o wzorze 1, określano dwoma standardowymi metodami badań prowadzonych na zwierzętach. Stosowano zmodyfikowaną próbę skręcania się myszy z bólu (Hendershot i Sorsaith J. Pharm. Exp. Ther. 125, 237 /1959/), w której po podaniu dootrzewnowo 0,6 procentowego kwasu octowego obserwowano częstość spazmów (Koster i inni Fed. Proc. Soc. Expt. Biol. 18, 412 /1959/). W badaniach stosowano myszy płci męskiej Coy ważące 20–22 g. Liczbę spazmów określano dla każdej z pięciu myszy podczas 5–15 minut po podaniu kwasu octowego.

Procent zahamowania spowodowany podaniem leku określano przez porównanie z myszami kontrolnymi.

Inną metodą badania działania przeciwbólowego jest test na drgania ogona szczura, opisany przez Robbinsa w J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 44, 497 (1955). W badaniach stosowano szczury Sprague-Dawley płci żeńskiej, ważące 70–90 g. Ogon utrzymywano w określonej temperaturze kontrolując jego nieruchomość w pobliżu drutu oporowego z chromonikieliny, poprzez który płynął prąd. Przełącznik stosowany do zapoczątkowania przepływu prądu, który ogrzewał przewód, równocześnie włączał stoper.

Jeżeli zauważono drgania ogona, przełącznik zwalniano i wykrycie reakcji było zapisywane jako „czas działania”. Ogon umieszczono w pobliżu gorącego przewodu pobudzanego w ciągu maksimum 30 sekund.

W jednej grupie badaniom poddawano dwadzieścia szczurów wybierając je wyrzykowo. Każdemu badaniu poddawano co najmniej pięć szczurów, przy czym każdemu szczurowi podawano jedną dawkę i stosowano w badaniu tylko raz.

Wyniki badań reprezentatywnych związków o działaniu przeciwbólowym zestawiono w tablicy. Pierwsze cztery kolumny opisują szczegółowo badany związek. Osiem następnych kolumn przedstawia wyniki testu na skręcanie się myszy i wyniki testu na drgania ogona, przy doustnym podawaniu leku. Kolumny oznaczone przez PT (maksimum działania przeciwbólowego) oznaczają czas w minutach po podaniu dawki, w którym to czasie uzyskuje się mierzone maksimum działania przeciwbólowego. Kolumna oznaczona ED₅₀ (mg/kg) przedstawia dawki (ED₅₀) w miligramach na kilogram ciężaru ciała, które wywołują maksymalne działanie przeciwbólowe u 50 procent badanych zwierząt.

związki można umieszczać w pustych żelatynowych kapsułkach z zastosowaniem lub bez farmakologicznie dopuszczalnych domieszek. Można je także mieszać z różnego rodzaju żarówkami, środkami wiążącymi itp. i prasować w tabletki. Ponadto aktywne związki można stosować doustnie w postaci zawiesiny lub roztworów wodnych ich soli addycyjnych z kwasem.

Przykład I. Wytwarzanie chlorowodoru N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy.

Do 1000 ml acetonitrylu dodaje się 137 g (0,66 mola) 2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiolu-1,3 i 300 g (10,0 moli) paraformaldehydu.

Następnie podczas mieszania do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się 500 ml, 560 g (3,96 moli) kom-

Tablica

Działanie przeciwbólowe m-dioksano-5-metyloamin in vivo
Sole związków o wzorze 3

Postać	Znaczenie podstawników			Skręcanie się myszy z bólu				Drgania ogona u szczurów			
				podskórnice		doustnie		podskórnice		doustnie	
	Ar	R ⁴	sól	PT* (min)	ED ₅₀ (mg/kg)	PT (min)	ED ₅₀ (mg/kg)	PT (min)	ED ₅₀ (mg/kg)	PT (min)	ED ₅₀ (mg/kg)
dl	C ₆ H ₅	H	HCl	15	15	45	28	15	4,5	15	27
l	C ₆ H ₅	H	HCl	15	6	15	16	15	7,0	15	10—20
dl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	maleinian	30	20	45	110	30	8,0	45	60
dl	H ₆ H ₅	CH ₃	**	15	3,6	15	19	20	2,8	15	12
dl	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	**	75	19	75	23	15	3,4	15	21
dl	3-pirydył	H	2HCl	30	10	30	25	15	7,0	15	7,0

* PT oznacza maksimum działania przeciwbólowego w minutach

** Związek w postaci wolnej zasady

Inne związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują podobne działanie przeciwbólowe, chociaż wielkość dawki potrzebnej do otrzymania równoważnego działania jest różna dla różnych związków. Ponadto, zmienia się nieco czas maksymalnego działania przeciwbólowego. Wiele związków wykazuje krótki czas działania, co jest korzystne, zwłaszcza w przypadku bólu krótkotrwałego. Pochodna, taka jak N,N-dwumetylo- α -fenylo-(2-etylo-m-dioksanylo-5)-metyloamina wykazują u myszy długie działanie. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są stosunkowo nietoksyczne, ponieważ ich skuteczne przeciwbólowe dawki są niskie w porównaniu z dawkami, przy których występują objawy toksyczności. W przypadku kilku z tych związków tolerancja rozwija się powoli a lekozależność jest minimalna.

Ponieważ związki te są skuteczne przy podawaniu doustnym, dlatego korzystnie stosuje się je doustnie. Nietoksyczna dawka tych związków wynosi 1—200 mg/kg ciężaru ciała, przy czym podaje się je w postaci pojedynczych lub wielokrotnych dawek, w zależności od żadanego efektu działania. W przypadku podawania doustnego, aktywne

pleksu eterowego trójfluorku boru i mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin. Zimną mieszaninę reakcyjną wlewa się do nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodu i ekstrahuje eterem.

Ekstrakt eterowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do uzyskania oleistej pozostałości.

W celu otrzymania chlorowodoru roztwór eterowy oleistej pozostałości traktuje się gazowym chlorowodorem. Uzyskuje się 97 g chlorowodoru N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 172°C po rekryształizacji z mieszaniny etanol-octan etylu.

Analiza dla C₁₅H₁₉NO₂HCl:

	C	H	N
Obliczono:	60,58	7,82	5,43
Znaleziono:	80,78	8,03	5,40

Sposobem analogicznym do przedstawionego w przykładzie I otrzymuje się następujące pochodne: chlorowodorek N,N-dwumetylo- α -(2-chlorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 220°C z rozkładem.

Analiza dla $C_{13}H_{18}ClNO_2 \cdot HCl$

	C	H	N
Obliczono:	53,44	6,55	4,79
Znaleziono:	53,62	6,79	4,97

Chlorowodorek N,N-dwumetylo- α -(4-chlorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 219°C z rozkładem

Analiza dla $C_{13}H_{18}ClNO_2 \cdot HCl$

	C	H	N
Obliczono:	53,44	6,55	4,79
Znaleziono:	53,37	6,62	4,67

Chlorowodorek N,N-dwumetylo- α -(2,4-dwuchlorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 230°C z rozkładem

Analiza dla $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2 \cdot HCl$

	C	H	N	Cl
Obliczono:	47,95	5,26	4,30	32,66
Znaleziono:	48,05	5,49	4,16	32,42

Chlorowodorek N,N-dwumetylo- α -(4-fluorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 195–196°C z rozkładem

Analiza dla $C_{13}H_{18}FNO_2 \cdot HCl$

	C	H	N
Obliczono:	56,62	6,95	5,08
Znaleziono:	56,75	7,22	5,30

Chlorowodorek N,N-dwumetylo- α -(4-metoksyfenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 194–195°C.

Analiza dla $C_{14}H_{21}NO_3 \cdot HCl$

	C	H	N
Obliczono:	58,43	7,71	4,87
Znaleziono:	58,55	7,69	4,73

Chlorowodorek N,N-dwumetylo- α -(2-metylofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 230°C z rozkładem

Analiza dla $C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

	C	H	N
Obliczono:	61,87	8,16	5,15
Znaleziono:	61,90	8,42	4,97

Chlorowodorek N,N-dwumetylo- α -(4-benzylloksyfenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 210°C z rozkładem

Analiza dla $C_{20}H_{25}NO_3 \cdot HCl$

	C	H	N
Obliczono:	66,02	7,20	3,85
Znaleziono:	66,07	7,12	3,81

Chlorowodorek 1-[α -(m-dioksanylo-5)-4-chlorobenzyl]piperidyny o temperaturze topnienia 195°C z rozkładem

Analiza dla $C_{16}H_{22}ClNO_2 \cdot HCl$

	C	H	N	Cl
Obliczono:	57,84	6,98	4,22	21,34
Znaleziono:	58,14	7,01	4,30	21,42

Chlorowodorek 1-[α -(m-dioksanylo-5)benzyl]piperidyny o temperaturze topnienia 207°C z rozkładem

Analiza dla $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

	C	H	N
Obliczono:	63,48	7,81	4,94
Znaleziono:	63,73	8,08	5,20

Chlorowodorek N,N-dwumetylo- α -(4-acetoksyfenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 182–183°C.

Analiza dla $C_{15}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

	C	H	N
Obliczono:	57,05	7,02	4,44
Znaleziono:	57,08	7,06	4,61

Przykład II. Rozdzielenie dl-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy

(A) Wytwarzanie soli kwasu dwubenzoylo-1-winowego

W 4 litrach octanu etylu rozpuszcza się 1106,6 g (5,0 moli) dl-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy. Następnie w 4 litrach octanu etylu rozpuszcza się, podczas ogrzewania, 940,8 g (2,5 moli) monohydratu kwasu dwubenzoylo-1-winowego. Ciepły roztwór kwasu winowego dodaje się do roztworu aminy, przy czym natychmiast tworzy się substancja oleista. Do mieszaniny dodaje się 300 ml metanolu i krystalizuje przez ogrzewanie na łaźni parowej. Po odstawieniu na noc krystalizacja jest zakończona.

Otrzymaną sól zbiera się i rekrytalizuje z 5 l octanu etylu z minimalną ilością metanolu niezbędną dla uzyskania roztworu. Krystaliczną sól zbiera się i powtórnie krystalizuje otrzymując 548 g soli 1-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy z kwasem dwubenzoylo-1-winowym o temperaturze topnienia 132–135°C. $[\alpha]_D^{25} + 61,40^\circ$ (C=1, etanol).

(B) Chlorowodorek 1-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy

W wodzie destylowanej wytwarza się zawiesinę 543 g soli 1-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy z kwasem dwubenzoylo-1-winowym i alkalizuje wodorotlenkiem amonu. Zasadową mieszaninę ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemycza się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do stałej pozostałości. Otrzymaną substancję stałą w ilości 210 g wprowadza się do eteru i poddaje reakcji z gazowym chlorowodorem. Sól zbiera się i rekrytalizuje z mieszaniny metanol-octan etylu, uzyskując 156 g chlorowodoru 1-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 202–203°C, $[\alpha]_{275}^{27^\circ} - 92,5$ (c=51,825 mg/5 ml, woda).

Analiza dla $C_{13}H_{19}NO_2 \cdot HCl$

	C	H	N	Cl
Obliczono:	60,58	7,82	5,45	13,75
Znaleziono:	60,83	7,58	5,51	13,67

Przykład III. Wytwarzanie soli N,N-dwumetylo- α -(4-metylofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy z kwasem maleinowym.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, 2 g 2-(α -dwumetyloamino-4-metylobenzoylo)propanodiolu-1,3 i 10 g paraformaldehydu w 50 ml acetonitrylu poddaje się działaniu 3 ml kompleksu eterowego trójfluorku boru. Po ekstrakcji mieszaniny reakcyjnej uzyskuje się 2,0 g substancji olejowej. Sól kwasu maleinowego otrzymuje się w reakcji 2,0 g substancji olejowej z 1 g kwasu maleinowego w roztworze octanu etylu. Po rekrytalizacji soli z mieszaniny metanol-octan etylu

11

otrzymuje się 1,5 g soli N,N-dwumetylo- α -(4-metylo-fenilo)-m-dioksano-5-metyloaminy z kwasem maleinowym o temperaturze topnienia 138°C.

Analiza dla $C_{14}H_{21}NO_2C_4H_4O_4$

	C	H	N
Obliczono:	61,52	7,17	3,99
Znaleziono:	61,60	7,38	3,80

Przykład IV. Wytwarzanie dwuchlorowodoru N,N-dwumetylo- α -(pirydylo-3)-m-dioksano-5-metyloaminy.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, siedem gramów 2-[α -dwumetyloamino-(pirydylo-3)-metylo]propanodiolu-1,3, 30 g paraformaldehydu i 50 ml kompleksu eterowego trójfluorku boru poddaje się reakcji w 100 ml acetonitrylu uzyskując wolną zasadę. Do eterowego roztworu zasady wprowadza się gazowy chlorowódor i otrzymuje się 1,0 g dwuchlorowodoru N,N-dwumetylo- α -(pirydylo-3)-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia około 196°C po rekrystalizacji z mieszaniny metanol-octan etylu.

Analiza dla $C_{12}H_{18}N_2O_2 \cdot 2HCl$

	C	H	N
Obliczono:	48,82	6,83	9,49
Znaleziono:	48,65	6,79	9,60

Przykład V. Wytwarzanie dwuchlorowodoru N,N-dwumetylo- α -(pirydylo-3)-m-dioksano-5-metyloaminy

10,5 g (0,05 mola) 2-[α -dwumetyloamino(pirydylo-3)-metylo]propanodiolu-1,3, 10 g trioksanu i 21 g (0,11 mola) kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy w 200 ml chloroformu, w kolbie połączonej z ekstrakterem Soxhlet'a zawierającym sito molekularne — 3A w gilzie do ekstrakcji. Zimną mieszaninę reakcyjną przemywa się dwukrotnie wodą. Wodny roztwór alkaliczuje się wodorotlenkiem amonu i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt chloroformu przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do uzyskania 6 g wolnej zasady. Następnie otrzymuje się 1,0 g dwuchlorowodoru N,N-dwumetylo- α -(pirydylo-3)-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia około 195°C po rekrystalizacji z mieszaniny metanol-octan etylu.

Przykład VI. Wytwarzanie N,N-dwumetylo- α -fenylo(2-metylo-m-dioksanylo-5)metyloaminy

W 25 ml acetonitrylu rozpuszcza się 2,5 g (0,012 mola) 2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiolu-1,3. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 7,68 g (0,48 mola) wody, 10 ml aldehydu octowego, 3,01 ml (0,024 mola) kompleksu eterowego trójfluorku boru i miesza się mieszaninę w ciągu nocy. Następnie ogrzewa się przez godzinę na łaźni parowej i po ochłodzeniu wlewa się do wodorotlenku amonu. Alkaliczną mieszaninę ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do otrzymania stałej pozostałości. Po rekrystalizacji z heksanu otrzymuje się 0,44 g N,N-dwumetylo- α -fenylo(2-metylo-m-dioksanylo-5)metyloaminy o temperaturze topnienia 140—143°C.

12

Analiza dla $C_{14}H_{21}NO_2$

	C	H	N
Obliczono:	71,46	9,00	5,85
Znaleziono:	71,22	8,92	5,68

Przykład VII. Postępując w sposób opisany w przykładzie I z 2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiolu-1,3 i odpowiedniego aldehydu otrzymuje się N,N-dwumetylo- α -fenylo(2-etylo-m-dioksanylo-5)-metyloaminę o temperaturze topnienia 95—98°C

Analiza dla $C_{15}H_{23}NO_2$

	C	H	N
Obliczono:	72,25	9,30	5,62
Znaleziono:	72,49	9,60	5,69

N,N-dwumetylo- α -fenylo(2-fenilo-m-dioksanylo-5)metyloaminę o temperaturze topnienia 105—108°C

Analiza dla $C_{19}H_{24}NO_2$

	C	H	N
Obliczono:	76,74	7,80	4,71
Znaleziono:	76,91	7,82	4,45

Chlorowodorek N,N-dwumetylo- α -(4-metylofenylo)-(2-metylo-m-dioksanylo-5)metyloaminy o temperaturze topnienia 188—190°C

Analiza dla $C_{15}H_{24}ClNO_2HCl$

	C	H	N
Obliczono:	63,04	8,46	4,90
Znaleziono:	63,05	8,69	5,14

Przykład VIII. Wytwarzanie N-benzyl-N-metylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy

Sto dwadzieścia gramów 2-(α -N-metylo-N-benzyl-aminobenzyl)propanodiolu-1,3, 100 g paraformaldehydu i 200 ml kompleksu eterowego trójfluorku boru w 500 ml acetonitrylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do roztworu wodorotlenku amonu i następnie rozdziela, otrzymując 84 g wolnej zasady w postaci oleju. Następnie otrzymuje się 25 g chlorowodoru N-benzyl-N-metylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 193—195°C, który określono metodą magnetycznego rezonansu jądrowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych m-dioksano-5-metyloamin o wzorze 1, w którym R oznacza grupę benzylową lub metylową, R¹ oznacza grupę metylową lub R i R¹ razem z atomem azotu, z którym są związane tworzą grupę azyrydynową, piperidynową lub piperidynową, R⁴ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—2 atomach węgla, lub fenyłową, a Ar oznacza grupę fenyłową, chlorowcofenylołą, metoksyfenylołą, metylofenylołą, trójfluorometylofenylołą, acetoksyfenylołą, benzyloksyfenylołą lub 3-pirydylołą z tym, że jeżeli Ar oznacza podstawioną grupę fenyłową podstawnik znajduje się w położeniu innym niż pozycja meta w pierścieniu fenyłowym, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym R² oznacza grupę benzylołą lub metylową, R³ oznacza grupę metylową lub R² i R³ razem z atomem azotu do którego

są przyłączone tworzą grupę azyrydynową, pirolidynową lub piperidynową a Ar ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z aldehydem o wzorze R^4CHO , w którym R^4 ma wyżej podane znaczenie, w obecności trójfluorku boru.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -(pirydylo-3)-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-[α -dwumetyloamino(pirydylo-3)metylo]propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -(4-metylofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-(α -dwumetyloamino-4-metylobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -fenylo-(2-metylo-m-dioksanylo-5)metyloaminy, 2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z aldehydem octowym w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -fenylo-(2-etylo-m-dioksanylo-5)metyloaminy, 2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z aldehydem propionowym w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -fenylo-(2-fenylo-m-dioksanylo-5)metyloaminy, 2-(α -dwumetyloaminobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z aldehydem benzoesowym w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N-benzyl-N-metylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-[α -(N-metylo-N-benzylamino)benzyl]propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -(2-chlorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-(α -dwumetyloamino-2-chlorobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -(4-chlorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-(α -dwumetyloamino-4-chlorobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -(2,4-

-dwuchlorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-(α -dwumetyloamino-2,4-dwuchlorobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -(4-fluorofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-(α -dwumetyloamino-4-fluorobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -(4-metoksyfenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-(α -dwumetyloamino-4-metoksybenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -(2-metylofenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-(α -dwumetyloamino-2-metylobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -(4-benzyloksyfenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-(α -dwumetyloamino-4-benzyloksybenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

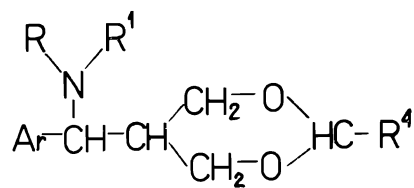
16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-[α -(m-dioksanylo-5)-4-chlorobenzyl]piperidyny, 2-(α -piperidyno-4-chlorobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

17. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-[α -(m-dioksanylo-5)-benzyl]pirolidyny, 2-(α -pirolidynobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

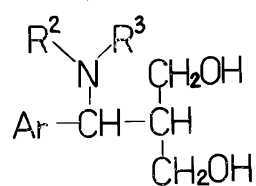
18. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -(4-acetoksyfenylo)-m-dioksano-5-metyloaminy, 2-(α -dwumetyloamino-4-acetoksybenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z paraformaldehydem w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

19. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N,N-dwumetylo- α -(4-metylofenylo)-2-metylo-m-dioksanylo-5-metyloaminy, 2-(α -dwumetyloamino-4-metylobenzyl)propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z aldehydem octowym w obecności eterowego kompleksu trójfluorku boru.

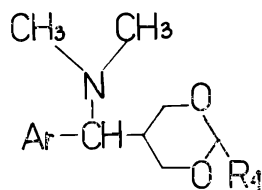
20. Sposób wytwarzania nowej N,N-dwumetylo- α -(pirydylo-3)-m-dioksano-5-metyloaminy, **znamienny tym**, że 2-[α -dwumetyloamino(pirydylo-3)-metylo]propanodiol-1,3 poddaje się reakcji z trioksanem w obecności kwasu p-toluenosulfonowego i chloroformu.



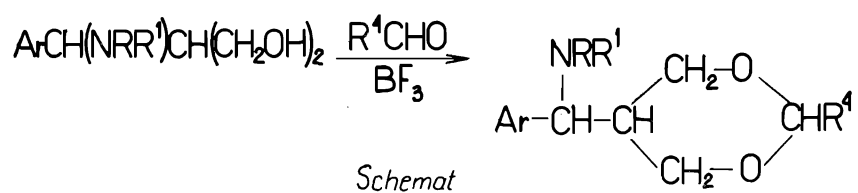
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Schemat

Wzór 1