



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 25. VI.1964 (P 104 984)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25. II. 1967

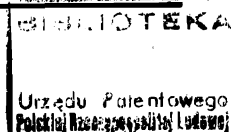
Kl. 12 p, 1/10

MKP C 07 d 33/10

UKD

Twórca wynalazku: prof. dr Halina Bojarska-Dahlig

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)



Sposób wytwarzania benzyloamidów kwasów 6-/1,2,3,4-tetrahydrochinolilo/-octowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków będących inhibitorami monoaminooksydazy, nie zawierających grupy hydrazynowej występującej w znanych inhibitorach monoaminooksydazy, która to grupa bywa przyczyną występowania niekorzystnych efektów ubocznych. Nowe związki stanowią benzyloamidy kwasów 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowych o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub resztę zawierającą pierścień aromatyczny lub heterocykliczny azotowy, np. benzylową, karboksybenzylową, pirydylometylową, 2-(N-metylo-2-piperidyl)-etylową.

Substratem do otrzymywania tych nowych związków jest znany kwas 6-chinolilooctowy lub jego ester. Według wynalazku kwas 6-chinolilooctowy lub jego ester uwodarnia się wodorem pod ciśnieniem zwłaszcza na katalizatorze palladowym do kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego lub jego estru. Kwas 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowy nie był dotychczas opisywany. Stwierdzono, że temperatura jego topnienia wynosi 150—152°C. Jeżeli przez uwodornienie otrzymano wolny kwas, a nie ester, poddaje się go estryfikacji. Estryfikację prowadzi się w znany sposób np. metanolem lub etanolem wobec kwasu siarkowego lub chlorowodoru.

W celu wytworzenia najprostszego spośród nowych związków o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, ester alkilowy kwasu 6-(1,2,3,4-te-

2

trahydrochinolilo)-octowego poddaje się kondensacji z benzyloaminą przez ogrzewanie go z benzyloaminą w małym nadmiarze.

Jeżeli dąży się do innego związku o wzorze 1, w którym R ma być podstawnikiem cyklicznym, ester alkilowy kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego poddaje się kondensacji z chlorowcopochodną związku z resztą cykliczną w celu wprowadzenia podstawnika R do pierścienia 1,2,3,4-tetrahydrochinolinowego przy azocie. Otrzymany podstawiony ester kondensuje się z benzyloaminą przez ogrzewanie z nią w małym nadmiarze. Kondensacja zachodzi równie łatwo jak opisana powyżej w przypadku estru bez podstawnika i daje również wydajność bliską teoretycznej.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na przeprowadzeniu wolnego kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego nie w ester lecz w chlorek kwasu. W tym celu roztwór tego kwasu w suchym rozpuszczalniku organicznym np. w benzenie zadaje się środkiem chlorującym zwłaszcza chlorkiem tionylu i oddestylowuje rozpuszczalnik z nadmiarem środka chlorującego, po czym otrzymany chlorek zadaje benzyloaminą w małym nadmiarze. Odmiana sposobu według wynalazku nadaje się szczególnie przy podstawniku R tego typu jak benzyl.

Przykład I. 5,61 g (0,03 mola) kwasu 6-chinolilooctowego poddano uwodornieniu wodorem w temperaturze około 80°C, pod ciśnieniem 50 atm

wobec katalizatora palladowego. Otrzymano z wydajnością około 70% kwas 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowy (dla produktu oczyszczonego oznaczono temperaturę topnienia 150—152°C).

5,7 g (0,03 mola) kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego estryfikowano metanolem wobec stężonego H_2SO_4 . Produkt wyodrębniano przez ekstrakcję rozpuszczalnikiem organicznym. Otrzymano ester metylowy kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego o temperaturze wrzenia 168—172°C (3 mm Hg).

6,15 g (0,03 mola) estru metylowego kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego ogrzewano z 3,75 g (0,035 mola) benzyloaminy. Otrzymano z wydajnością bliską teoretycznej benzyloamid, który oczyszczano przez krystalizację z etanolu, temperatura topnienia 126—127°C, temperatura topnienia chlorowodoru około 130°C z rozkładem.

Przykład II. 6,57 g (0,03 mola) estru etylowego kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego z 14,9 g (0,033 mola) chlorku 2-pikolilu ogrzewano w rozpuszczalniku organicznym. Otrzymano z wydajnością około 60% ester etylowy kwasu N-(2-pikolilo)-6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego o temperaturze wrzenia 190—193°C (0,3 mm Hg).

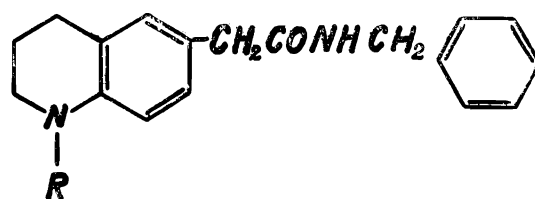
9,1 g (0,03 mola) estru etylowego kwasu N-(2-pikolilo)-6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego ogrzewano z 3,75 g (0,035 mola) benzyloaminy. Otrzymano z wydajnością bliską teoretycznej wódzian benzyloamidu kwasu N-(2-pikolilo)-6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego, który oczyszczano przez krystalizację z rozcieńczonego etanolu, temperatura topnienia 50—52°C.

Przykład III. 10,95 g (0,05 mola) estru etylowego kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego zadano 7,6 g (0,06 mola) chlorku benzyli i ogrzewano w rozpuszczalniku organicznym. Otrzymano z wydajnością ponad 60% ester etylowy kwasu N-benzylo-6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego o temperaturze wrzenia 230—231°C (5 mm Hg).

9,27 g (0,03 mola) estru etylowego kwasu N-benzylo-6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego ogrzewano z 3,75 g (0,035 mola) benzyloaminy. Otrzymano z wydajnością około 85% benzyloamid kwasu N-benzylo-6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego, który oczyszczano przez krystalizację z etanolu, temperatura topnienia 99—99,5°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania benzyloamidów kwasów 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowych o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub resztę zawierającą pierścień aromatyczny lub heterocykliczny azotowy np. benzylową, karboksybenzylową, pirydylo-metylową, 2-(N-metylo-2-piperydylo)-etylową, **znamienny tym**, że kwas 6-chinolilooctowy lub jego ester uwodarnia się wodorem pod ciśnieniem zwłaszcza w obecności katalizatora palladowego, po czym w przypadku uwodarniania kwasu otrzymany kwas 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilooctowy przeprowadza się w znany sposób w ester, a następnie ester kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego w celu otrzymania produktu, w którym R oznacza atom wodoru, kondensuje się bezpośrednio z benzyloaminą, a w celu otrzymania produktu, w którym R oznacza wyżej wymienioną resztę zawierającą pierścień aromatyczny lub heterocykliczny azotowy poddaje się działaniu związku stanowiącego połączenie tej reszty z chlorem, a następnie otrzymany produkt kondensuje się z benzyloaminą.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że na kwas 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowy działa się środkiem chlorującym zwłaszcza chlorkiem tionylu, a otrzymany chlorek kwasowy kondensuje się z benzyloaminą.

**Wzór 1****Wzór 2**