



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu _____

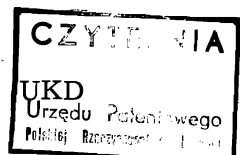
Zgłoszono: 05.VI.1965 (P 109 388)

Pierwszeństwo: 09.VI.1964 Francja

Opublikowano: 20.IX.1968

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 d 13/10



Współtwórcy wynalazku: Michel Leon Thominet, Edward Louis Engelhandt

Właściciel patentu: Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Ilede — France, Longjumeau (Francja)

Sposób wytwarzania N-(III-rzęd. aminoalkilo)-metylenodwuoksybenzamidów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania N — (III rząd. aminoalkilo) — metylenodwuoksybenzamidów, ich soli addycyjnych z kwasami i ich czwartorzędowych soli amoniowych.

Wymienione wyżej benzamidy określa ogólny wzór 1, w którym grupa metylenodwuoksy występuje w pozycji bądź 3—4, bądź 4—5, bądź też 5—6, A oznacza nierozgałęziony rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, V oznacza atom wodoru, W oznacza nierozgałęziony rodnik alkilenowy zawierający korzystnie 2—4 atomów węgla, R₁ i R₂ oznaczają identyczne lub różne rodniki alkilowe zawierające 1—5 atomów węgla, albo wraz z atomem azotu, z którym są związane (grupa o wzorze 2) tworzą heterocykliczny pierścień o 5 lub 6 członach taki jak morfolil, piperidynyl, pirolidynyl, piperazyl, N-alkilopiperazyl, imidazolil.

Związki o wzorze 1 wykazują interesujące właściwości farmakologiczne i mogą być stosowane jako skuteczne środki przeciwwymiotne, środki neuroleptyczne, psycholeptyczne i znieczulające.

Związki o wzorze 1 można również przeprowadzać w sole, a mianowicie w addycyjne sole farmaceutycznie przyswajalnych nietoksycznych kwasów oraz w czwartorzędowe sole amoniowe.

Według wynalazku benzamidy o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję kwasu 2-alkoksymetylenodwuoksybenzoesowego rozpuszczonego w mie-

2

szanie trójetyloaminy z acetonitrylem lub nitrometanem, z 3' — sulfonianem N-etylo-5-fenylizoksoliowym (odczynnik Woodwarda — I. Am. Chem. Soc. Nr 83. 1961 r. str. 1010). Uzyskany 5 ester i równoważną ilość aminy o wzorze 3, w którym V, W, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, miesza się razem przez całą noc w temperaturze otoczenia. Następnie usuwa się rozpuszczalnik na drodze odparowywania przy podciśnieniu. Proces ten przebiega według schematu 1, w którym A, V, W, R₁ i R₂ mają znaczenie 10 wyżej podane.

Sole addycyjne z kwasem otrzymuje się na drodze reakcji zasadowych benzamidów z takim 15 kwasem jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, jonowodorowy, fosforowy, siarkowy cytrynowy, winowy, mlekowy, octowy, etanosulfonowy, albo też kwasy, które dają sole bardzo słabo rozpuszczalne w wodzie umożliwiające powolne przyswajanie związku przez organizm i wskutek tego 20 przygotowywanie środków leczniczych o opóźnionym działaniu.

Czwartorzędowe sole amoniowe wytwarza się na drodze reakcji trzeciorzędowych zasadowych 25 benzamidów z czynnikiem alkilującym alifatycznym, lub aromatycznym, takim jak chlorek metylu, bromek metylu, jodek metylu, siarczan dwumetylowy, benzenosulfonian metylowy, p-toluenosulfonian metylowy, bromek etylu, bromek propylu, chlorek benzylu itd. 30

Podane niżej przykłady objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3, 4-metylenodwuoksybenzamid.

W 400 ml bezwodnego acetonitrylu rozpuszczono 37,9 g (0,193 mola) kwasu 2-metoksy-3, 4-metylenodwuoksybenzoesowego oraz 19,5 g (0,193 mola) trójetyleaminy. Do otrzymanego roztworu dodano ochłodzoną do temperatury 0°C zawiesinę 49 g (0,193 mola) 3'-sulfonianu N-etylo-5-fenyl-izoksoliowego w 600 ml bezwodnego acetonitrylu i pozostawiono przez 45 minut w temperaturze otoczenia. Z kolei mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury 0°C i mieszając dodano 45 g (0,386 mola) N, N-dwuetyloetylenodwuaminy; substancja stała rozpuszcza się powoli, więc mieszanie trwało 4 godziny w temperaturze otoczenia, a następnie pozostawiono mieszaninę reakcyjną w spoczynku przez całą noc.

Uzyskany roztwór został następnie stężony przy podciśnieniu do małej objętości, po czym dodano wody, benzenu oraz 20 ml sody o stężeniu 10 N. Następnie oddzielono warstwę benzenową, przemyto ją wodą, wysuszono nad siarczanem sodowym i oddestylowano benzen przy podciśnieniu. Uzyskano 54,1 g N-(2-dwuetylo-aminoetylo)-2-metoksy-3, 4-metylenodwuoksybenzamid w postaci oleju. Zasadę tę rozpuszczono w bezwodnym alkoholu, a uzyskany roztwór potraktowano nadmiarem 10% roztworu chlorowodoru w bezwodnym alkoholu. Następnie gorący roztwór rozcieńczono eterem, aż do uzyskania krystalizacji produktu. Uzyskany chlorowodorek odsączono i przemyto na sączku eterem. Uzyskano 46,2 g produktu (wydajność 73%) o temperaturze topnienia 164—165°C.

Analiza: $C_{15}H_{22}N_2O_4HCl$:

wyliczono: C—54,43%; H—7,01%; N—8,47%

stwierdzono: C—54,52%; H—6,90%; N—8,41%.

Przykład II. N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4, 5-metylenodwuoksybenzamid.

W mieszaninie 200 ml bezwodnego acetonitrylu i 20,5 g (0,2 mola) trójetyleaminy rozpuszczono 39,2 g (0,2 mola) kwasu 2-metoksy-4, 5-metylenodwuoksybenzoesowego. Do otrzymanego roztworu dodano mieszając zawiesinę 50,5 g (0,2 mola) 3'-sulfonianu N-etylo-5-fenylizoksoliowego w 400 ml bezwodnego acetonitrylu.

Ochłodzoną w kąpeli lodowej mieszaninę mieszano w ciągu godziny, a następnie dwie godziny w temperaturze otoczenia. Z kolei do ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu dodano mieszając 46 g (0,4 mola) N, N-dwuetyloetylenodwuaminy, a następnie, po pozostawieniu uzyskanego roztworu w spoczynku przez noc, w temperaturze otoczenia zatężono go przy podciśnieniu do nieznacznej objętości. Z kolei dodano benzenu, wody i 20 ml sody o stężeniu 10 N. Oddzielono warstwę benzenową, przemyto ją wodą i wysu-

szono nad siarczanem sodowym. Uzyskano 60 g jasno żółtego oleju. Rozpuszczono go w bezwodnym alkoholu i potraktowano nadmiarem 15% roztworu chlorowodoru w alkoholu. Otrzymany gorący roztwór rozcieńczono eterem. Wytrącono chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4, 5-metylenodwuoksybenzamid, który odsączono i wypłukano eterem na sączku. Otrzymano 35,5 g (wydajność 63%) produktu o temperaturze topnienia 213—215°C.

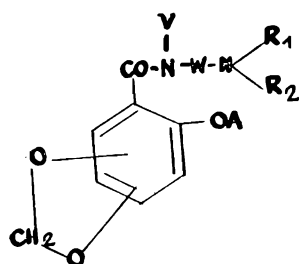
Analiza: $C_{12}H_{22}N_2O_4$:

wyliczono: C—54,46%; H—7,01%; N—8,47%

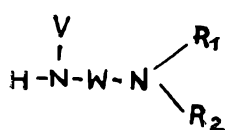
stwierdzono: C—54,44%; H—6,90%; N—8,62%.

Zastrzeżenia patentowe

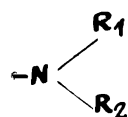
1. Sposób wytwarzania N-(III rząd. aminoalkilo)-metylenodwuoksybenzamidów o ogólnym wzorze 1, w którym grupa metylenodwuoksy występuje w pozycji bądź 3—4, bądź 4—5, bądź też 5—6, A oznacza nierozgałęziony rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, V oznacza atom wodoru, W oznacza nierozgałęziony rodnik alkilenowy, zawierający korzystnie 2 — 4 atomów węgla, a R_1 i R_2 oznaczają identyczne lub różne rodniki alkilowe zawierające 1 — 5 atomów węgla, albo wraz z atomem azotu, z którym są związane tworzą heterocykliczny pierścień o 5 lub 6 członach taki jak morfolil, piperidynyl, piperazyl, N-alkilopiperazyl, imidazolil, znamienny tym, że kwas 2-alkoksymetylenodwuoksybenzoesowy rozpuszczony w mieszaninie trójetyleaminy z acetonitrylem lub nitrometanem poddaje się reakcji z 3'-sulfonianem N-etylo-5-fenylizoksoliowym, a następnie uzyskany ester miesza się w temperaturze otoczenia z równoważną ilością aminy o wzorze 3, w którym V, W, R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, po czym usuwa rozpuszczalnik przez odparowywanie pod próżnią.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3, 4-metylenodwuoksybenzamid, kwas 2-metoksy-3, 4-metylenodwuoksybenzoesowy poddaje się reakcji z 3'-sulfonianem N-etylo-5-fenylizoksoliowym, a produkt tej reakcji poddaje się działaniu N, N'-dwuetyloetylenodwuaminy.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4, 5-metylenodwuoksybenzamid, kwas 2-metoksy-4, 5-metylenodwuoksybenzoesowy poddaje się reakcji z 3'-sulfonianem N-etylo-5-fenylizoksoliowym, a produkt tej reakcji poddaje się działaniu N, N'-dwuetyloetylenodwuaminy.



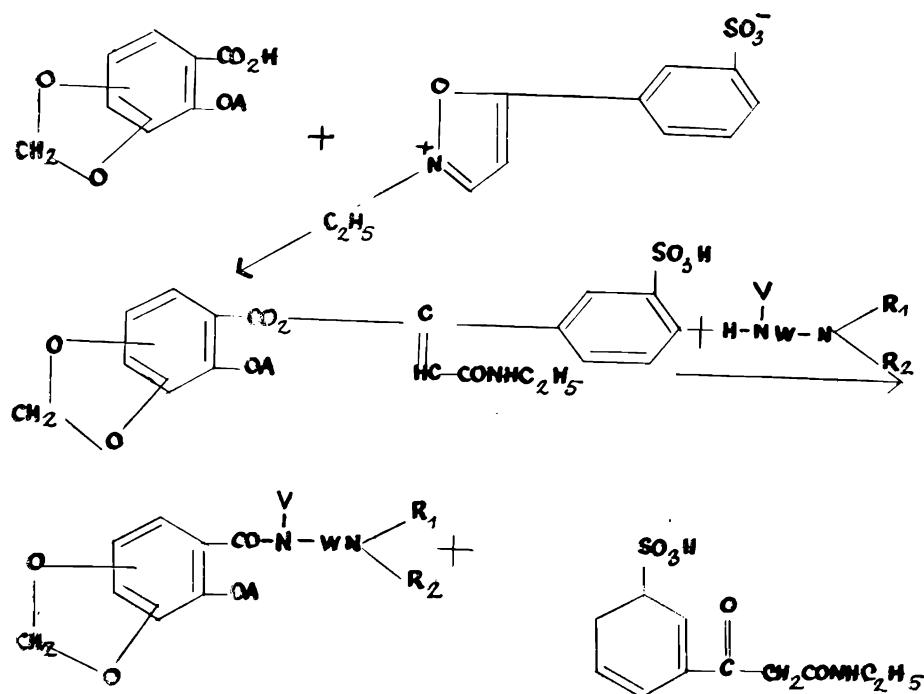
WZÓR 1



WZÓR 3



WZÓR 2



SCHEMAT 1