



Patent dodatkowy
do patentu nr

Zgłoszono: 17.03.1972 (P. 154133)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1976

MKP C07d 27/50

Int. Cl.² C07D 209/50



Twórcy wynalazku: William J. Houlihan, Jeffrey Nadelson

Uprawniony z patentu: Sandoz AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych ftalimidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych ftalimidyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, atom fluoru, chloru lub grupę trójfluorometylową, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub alkoksylową, każdą o 1—4 atomach węgla, atom fluoru, chloru, grupę trójfluorometylową, nitrową lub aminową, R_3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub alkoksylową, każdą o 1—4 atomach węgla, atom fluoru, chloru, grupę trójfluorometylową, nitrową, aminową, dwualkiloaminową, w której każdy podstawnik alkilowy niezależnie zawiera 1—4 atomów węgla, lub grupę fenylową, R_4 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub alkoksylową, każdą o 1—4 atomach węgla, lub grupę trójfluorometylową, albo R_1 i R_2 , R_2 i R_3 , lub R_3 i R_4 wspólnie tworzą grupę metylenodwuoksy, R_5 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę fenylową, alilową, benzylową, 2-hydroksyetylową, N-metylo-karbamoiloksyetylową lub karboetoksymetylową, Q oznacza grupę o wzorze 4, w którym R_6 i R_7 niezależnie od siebie oznaczają grupę metylową lub etylową lub wspólnie tworzą łańcuch grup $-\text{CH}_2-$ o 4—6 atomach węgla, a R_8 oznacza grupę metylową, winylową lub alilową albo Q oznacza grupę o wzorze $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{R}_9$, w którym R_9 oznacza grupę alkilidenową o 1—4 atomach węgla, z tym, że po pierwsze nie więcej niż dwa z podstawników R_1 — R_4 mają inne znaczenie niż wodór, po drugie w

2

przypadku, gdy jeden z podstawników R_1 i R_3 oznacza atom fluoru lub chloru, to drugi nie może oznaczać fluoru lub chloru, po trzecie tylko jeden z podstawników R_1 i R_3 lub R_2 i R_4 oznacza grupę alkoksylową, po czwarte dwie grupy trójfluorometylowe nie mogą występować przy sąsiednich atomach węgla, po piąte tylko jeden z podstawników R_2 i R_3 oznacza grupę nitrową lub aminową i po szóste w przypadku, gdy podstawniki R_1 — R_5 oznaczają atomy wodoru, Q nie może oznaczać grupy III-rzęd.-butylowej.

Według wynalazku nowe związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że związki o wzorze 2, w którym R_1 — R_4 i Q mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halogenkiem kwasu nieorganicznego w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, a otrzymany produkt reakcji (addukt) poddaje się reakcji z aminą o wzorze R_5NH_2 , w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie.

Stosowany w sposobie według wynalazku halogenek kwasu nieorganicznego stanowi korzystnie chlorek lub bromek tionylu lub pięciochlorek fosforu, a obojętny rozpuszczalnik organiczny stanowi korzystnie benzen, eter etylowy lub chlorek metylenu. Reakcję prowadzi się korzystnie bez wyodrębniania produktu reakcji (adduktu), w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia, w ciągu 1—3 godzin, w warunkach korzystnych w ciągu około 2 godzin. Ani stosowany rozpuszczalnik, ani tem-

peratura nie stanowią czynników limitujących reakcję.

Związki o wzorze 1 posiadają również swą odmianę tautomeryczną o wzorze 1t, w którym R_1 — R_5 i Q mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1. Dla uproszczenia związki o wzorze 1 obejmują również swą odmianę tautomeryczną o wzorze 1t.

Związki o wzorze 2n, w którym R_1 — R_4 mają znaczenie wyżej podane, a Q' ma to samo znaczenie co Q z wyjątkiem tego, że nie oznacza grupy III-rzęd.-butylowej w przypadku, gdy R_1 — R_4 oznaczają atomy wodoru (specjalny przypadek związków o wzorze 2), wytwarza się w ten sposób, że odpowiedni związek o wzorze 1a', w którym R_1 — R_4 i Q mają znaczenie wyżej podane, a R_5 oznacza grupę metylową lub fenyłową, poddaje się reakcji z mocną zasadą, taką jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, w obecności jedno- lub dwuwodorotlenowego alkoholu, takiego jak metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, izobutanol lub glikol etylenowy. Reakcję prowadzi się zwykle w temperaturze od 50°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, korzystnie w temperaturze wrzenia. Reakcja trwa 12—72 godzin, a w korzystnych warunkach 18—40 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną zadaje się stężonym kwasem mineralnym, takim jak kwas siarkowy lub solny.

Związki o wzorze 2 nie objęte wzorem 2n są znane.

Związki o wzorze 1a' wytwarza się w ten sposób, że związek o wzorze 3, w którym R_1 — R_4 i R'_5 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze Q—CO—X, w którym Q ma znaczenie wyżej podane, a X oznacza atom chloru lub bromu, w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, z wykluczeniem dostępu tlenu i następnie produkt reakcji poddaje hydrolizie.

Jako rozpuszczalnik stosuje się korzystnie eter etylowy, czterowodorofuran, heksan lub heptan. Reakcję prowadzi się korzystnie w atmosferze gazu obojętnego, np. w atmosferze azotu, helu lub argonu, w temperaturze od -60°C do -40°C, korzystnie w temperaturze od -55°C do -45°C, w ciągu 1—3 godzin, korzystnie w ciągu około 2 godzin. Następującą potem hydrolizę prowadzi się w znany sposób, korzystnie za pomocą wodnego roztworu chlorku amonowego. Ani stosowany rozpuszczalnik, ani temperatura nie są czynnikami limitującymi reakcję.

Związki o wzorze 3 można wytwarzać w ten sposób, że związki o wzorze 5, w którym R_1 — R_4 i R'_5 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z alkanolitem o 1—4 atomach węgla w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak eter etylowy, czterowodorofuran, heksan lub heptan, bez dostępu tlenu, korzystnie w atmosferze gazu obojętnego, takiego jak azot, hel lub argon, w temperaturze -70° do +20°C.

Związki wytworzone według wyżej podanych sposobów wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób np. na drodze krystalizacji.

Stosowane w powyższych sposobach substraty, których wytwarzania nie podano w opisie, są albo znane albo mogą być wytwarzane w znany sposób ze znanych substancji wyjściowych.

5 Związki o wzorze 1 wytworzone sposobem według wynalazku wykazują nadzwyczaj korzystne właściwości farmakodynamiczne, przejawiające się zwłaszcza w lekko uspokajającym działaniu kojąco-hipnotycznym.

10 Związki o wzorze 1 mogą być zatem stosowane jako słabe środki uspokajające o kojąco-hipnotycznym kierunkiem oddziaływania.

Dzienna dawka podawanych związków o wzorze 1 wynosi 60—3000 mg, przy czym korzystnie podaje się ją w postaci jednakowych dawek po 15—1500 mg 2—4 razy dziennie lub w postaci o opóźnionym działaniu.

Do szczególnie aktywnych substancji o wzorze 1 zalicza się 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-metyloftalimidynę, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-5-metoksy-2-metyloftalimidynę, 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-metyloftalimidynę, 3-III-rzęd.-butylo-2,5-dwumetylo-3-hydroksyftalimidynę oraz 2-etylo-5-metylo-3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalimidynę.

W podanej wyżej dziedzinie związki o wzorze 1 mogą być również stosowane w postaci soli z metalami alkalicznymi. Sole takie otrzymuje się na drodze traktowania związku o wzorze 1 wodorotlenkiem metalu alkalicznego, takim jak wodorotlenek sodowy, potasowy lub litowy.

Ze związków o wzorze 1 oraz ich soli z metalami alkalicznymi można sporządzać preparaty farmaceutyczne wraz z dopuszczalnymi farmakologicznie nośnikami lub rozcieńczalnikami.

Korzystną postać preparatu farmaceutycznego stanowią kapsułki zawierające substancję czynną.

Sposobem według wynalazku korzystnie postępuje się tak, że w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-etyloftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-ftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z etyloaminą, w przypadku wytwarzania 2-allilo-3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-ftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z alliloaminą, w przypadku wytwarzania 2-benzylo-3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z benzyloaminą, w przypadku wytwarzania 2-2-hydroksyetylo-/3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalimidyny 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z etanoloaminą, w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-[N-metylo-/karbamilo-ksyetylo]-ftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z N-metylokarbamiloksyetyloaminą, w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.-butylo-2-karboetoksymetylo-3-hydroksyftalimidyny 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z karboetoksymetyloaminą,

w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-propylo-ftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-ftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje się reakcji z propyloaminą, w przypadku wytwarzania 2-allilo-3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje się reakcji z alliloaminą, w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.-butylo-2-etylo-5-metoksy-3-hydroksyftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-5-metoksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje się reakcji z etyloaminą, w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.-butylo-2-etylo-3-hydroksy-5-metyloftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-5-metyloftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje się reakcji z etyloaminą, w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-propyloftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje się reakcji z propyloaminą, w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-izopropylftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje się reakcji z izopropylaminą.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-etyloftalimidyna

a) 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-fenylftalimidyna

Do kolby zaopatrzonej w mieszaninę, wkraplacz, chłodnicę zwrotną i przewód doprowadzający gaz, utrzymywanej w atmosferze azotu wprowadza się 50 g (0,216 mola) 4-chlorobenzanilidu i 1 litr czterowodorofuranu. Mieszaninę chłodzi się do temperatury -60°C i kroplami zadaje ją 318 ml (0,475 mola) n-butyloplitu (15% w heksanie), przy czym utrzymuje się temperaturę od -50°C do -60°C . Po zakończeniu wkraplania mieszaninę miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze -60°C , po czym kroplami dodaje się 25,99 g (0,216 mola) chlorku piwaloilu w 200 ml czterowodorofuranu, przy czym utrzymuje się temperaturę od -50°C do -60°C .

Mieszaninę miesza się nadal w ciągu 2 godzin w temperaturze -60°C , po czym ogrzewa do temperatury -20°C i zadaje 200 ml nasyconego, wodnego roztworu chlorku amonowego. Mieszaninę odsącza się, warstwy rozdziela, a warstwę organiczną suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Następnie roztwór odsącza się i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymaną jako pozostałość białą substancję zadaje się eterem. Otrzymaną 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-fenylftalimidyna wykazuje temperaturę topnienia $198,5-200,5^{\circ}\text{C}$.

b) 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalid

Mieszaninę 42 g (0,136 mola) 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-fenylftalimidyny, 50 g (0,72 mola) wodorotlenku potasowego, 300 ml glikolu etylenowego i 150 ml wody ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 24 godzin.

Następnie rozpuszczalnik odparowuje się pod

próżnią, a pozostałość zadaje się wodą, po czym całość odsącza się. Przesącz zakwasza się stężonym kwasem solnym, a biały osad odsącza. Po przekryształizowaniu osadu z układu izopropanol-woda (1:1) otrzymuje się 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalid o temperaturze topnienia $160-161^{\circ}\text{C}$.

c) 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-etyloftalimidyna

Mieszaninę 4,09 g (0,016 mola) 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalidu, 3 ml (0,04 mola) chlorku tionylu i 100 ml benzenu ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym rozpuszczalnik odpędza się pod próżnią, a pozostałość rozpuszcza się w 50 ml eteru. Do roztworu eterowego dodaje się 25 g 70% roztworu etyloaminy (0,26 mola) w wodzie. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie odpędza rozpuszczalnik pod próżnią. Powstały żółty osad oczyszcza się na drodze traktowania wodą. Otrzymaną 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-etyloftalimidyna wykazuje temperaturę topnienia $144-145^{\circ}\text{C}$.

Przykład II. A. Postępując analogicznie jak w przykładzie Ia, lecz stosując jako substrat zamiast 4-chlorobenzanilidu podane niżej związki:

- a) N-metylo-4-metoksybenzamid,
- b) 4-chloro-N-metylobenzamid,
- c) 6-chloro-N-metylobenzamid,
- d) 4-fluoro-N-metylobenzamid,
- e) N-metylo-4-fenylbenzamid,
- f) 4-dwumetyloamino-N-metylobenzamid,
- g) 5-metoksy-N-metylobenzamid,
- h) N,4-dwumetylobenzamid,
- i) 4,5-dwuchloro-N-metylobenzamid,
- j) 4-III-rzęd.-butylo-N-metylobenzamid,
- k) 4-etylo-N-metylobenzamid,
- l) N-metylobenzamid,
- m) 3,4-dwumetoksy-N-metylobenzamid,
- n) N-metylo-4- lub -5-nitrobenzamid

otrzymuje się odpowiednio następujące związki:

- a) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-5-metoksy-2-metyloftalimidyna,
- b) 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna,
- c) 3-III-rzęd.-butylo-7-chloro-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna,
- d) 3-III-rzęd.-butylo-5-fluoro-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna,
- e) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-metylo-5-fenylftalimidyna,
- f) 3-III-rzęd.-butylo-5-dwumetyloamino-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna,
- g) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-6-metoksy-2-metyloftalimidyna,
- h) 3-III-rzęd.-butylo-2,5-dwumetylo-3-hydroksy-ftalimidyna,
- i) 3-III-rzęd.-butylo-5,6-dwuchloro-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna,
- j) 3,5-bis(III-rzęd.-butylo)-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna,
- k) 3-III-rzęd.-butylo-5-etylo-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna,
- l) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna,

m) 3-III-rzęd.-butylo-4,5-dwumetoksy-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna,

n) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-metylo-5- lub -6-nitroftalimidyna.

B. Postępując analogicznie jak w przykładzie Ib), lecz stosując zamiast 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-fenyloftalimidyny odpowiednie związki podane w przykładzie II A, otrzymuje się następujące związki o wzorze 2:

a) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-5-metoksyftalid,
b) 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalid,
c) 3-III-rzęd.-butylo-7-chloro-3-hydroksyftalid,
d) 3-III-rzęd.-butylo-5-fluoro-3-hydroksyftalid,
e) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-5-fenyloftalid,
f) 3-III-rzęd.-butylo-5-dwumetyloamino-3-hydroksyftalid,

g) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-6-metoksyftalid,
h) 3-III-rzęd.-butylo-5-metylo-3-hydroksyftalid,
i) 3-III-rzęd.-butylo-5,6-dwuchloro-3-hydroksyftalid,

j) 3,5-bis-/III-rzęd.-butylo/-3-hydroksyftalid,

k) 3-III-rzęd.-butylo-5-etylo-3-hydroksyftalid,

l) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid,

m) 3-III-rzęd.-butylo-4,5-dwumetoksy-3-hydroksyftalid,

o) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-5- lub -6-nitroftalid.

C. Postępując w sposób opisany w przykładzie Ic), lecz zastępując etyloaminę metyloaminą i zastępując 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalid odpowiednim związkiem z przykładu II B otrzymuje się następujące związki o wzorze I:

a) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-5-metoksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 165—166,5°C,

b) 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 192°C,

c) 3-III-rzęd.-butylo-7-chloro-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 202,5—203,5°C,

d) 3-III-rzęd.-butylo-5-fluoro-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 165—167°C,

e) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-metylo-5-fenyloftalimidyna o temperaturze topnienia 202—203°C,

f) 3-III-rzęd.-butylo-5-dwumetyloamino-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 178—183°C,

g) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-6-metoksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 140,5—141,5°C,

h) 3-III-rzęd.-butylo-2,5-dwumetylo-3-hydroksyftalimidyna o temperaturze topnienia 167—169°C,

i) 3-III-rzęd.-butylo-5,6-dwuchloro-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 195,5—196,5°C,

j) 3,5-bis-/III-rzęd.-butylo/-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 182,5—183,5°C,

k) 3-III-rzęd.-butylo-5-etylo-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 136—137°C,

l) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 166,8—167°C,

m) 3-III-rzęd.-butylo-4,5-dwumetoksy-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 150—151,5°C,

n) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-metylo-5- lub -6-nitroftalimidyna o temperaturze topnienia 210—212°C.

Przykład III. A. Postępując analogicznie jak w przykładzie Ia), lecz stosując zamiast 4-chlorobenzoylanilidu N-metylobenzamid i zastępując chlorek trójmetyloacetylou podanymi niżej związkami:

a) chlorek 2,2-pięciometylenopropanoilu lub

b) chlorek 2,2-sześciometylenopropanoilu

otrzymuje się odpowiednio następujące związki:

a) 3-[1,1-cyklopięciometyleno/etylo]-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna lub

b) 3-[1,1-cyklosześciometyleno/etylo]-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna.

Postępując analogicznie jak w przykładzie Ia), lecz stosując zamiast 4-chlorobenzoylanilidu 4-chloro-N-metylobenzamid, a zamiast chlorku trójmetyloacetylou stosując podane niżej związki:

c) chlorek 2,2-dwumetylo-4-pentoilu lub

d) chlorek metakryloilu,

otrzymuje się odpowiednio następujące związki:

c) 3-/1,1-dwumetylo-3-butenylo/-5-chloro-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna,

d) 3-hydroksy-3-izopropenylo-5-chloro-2-metyloftalimidyna.

B. Postępując analogicznie, jak w przykładzie Ib), lecz stosując zamiast 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-fenyloftalimidyny odpowiednie związki podane w przykładzie III A, otrzymuje się następujące związki o wzorze 2:

a) 3-[1,1-cyklopięciometyleno/etylo]-3-hydroksyftalid,

b) 3-[1,1-cyklosześciometyleno/etylo]-3-hydroksyftalid,

c) 3-/1,1-dwumetylo-3-butenylo/-5-chloro-3-hydroksyftalid,

d) 3-hydroksy-3-izopropenylo-5-chloro-ftalid.

C. Postępując w sposób opisany w przykładzie Ic), lecz zastępując etyloaminę metyloaminą i stosując zamiast 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalidu odpowiednie związki z przykładu III B otrzymuje się następujące związki o wzorze 1:

a) 3-[1,1-cyklopięciometyleno/etylo]-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 145,5—146,5°C,

b) 3-[1,1-cyklosześciometyleno/etylo]-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 145,8—146,5°C,

c) 3-/1,1-dwumetylo-3-butenylo/-5-chloro-3-hydroksy-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 138—140°C,

d) 3-hydroksy-3-izopropenylo-5-chloro-2-metyloftalimidyna o temperaturze topnienia 175—177°C.

Przykład IV. Postępując analogicznie, jak w przykładzie Ic), lecz stosując zamiast 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalidu 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid, a zamiast etyloaminy stosując podane niżej związki:

a) alliloamina,

b) benzyloamina,

c) etamoloamina,

d) N-metylokarbamioiloksyetyloamina lub

e) karboetoksymetyloamina,

otrzymuje się następujące związki o wzorze 1:

- a) 2-allilo-3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalimidyna o temperaturze topnienia 126—127°C,
 b) 2-benzylo-3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalimidyna o temperaturze 172,5—173°C,
 c) 2-/2-hydroksyetylo/-3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalimidyna o temperaturze topnienia 121—124°C,
 d) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-[N-metylo/-karbamoiloksyetylo]-ftalimidyna o temperaturze topnienia 98°C (z rozkładem) lub
 e) 3-III-rzęd.-butylo-2-karboetoksymetylo-3-hydroksyftalimidyna o temperaturze topnienia 140—141°C.

Przykład V. Postępując analogicznie, jak w przykładzie Ic, lecz stosując zamiast etyloaminy:

- a) propyloaminę,
 b) alliloaminę,
 c) anilinę, otrzymuje się następujące związki:
 a) 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-propyloftalimidynę o temperaturze topnienia 129—131°C,
 b) 2-allilo-3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalimidynę o temperaturze topnienia 125—126,5°C,
 c) 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-fenylloftalimidynę o temperaturze topnienia 198,5—200,5°C,
 albo stosując zamiast 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalidu:
 d) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-5-metoksyftalid,
 e) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-5-metyloftalid, otrzymuje się następujące związki:
 d) 3-III-rzęd.-butylo-2-etylo-5-metoksy-3-hydroksyftalimidynę o temperaturze topnienia 180—182°C oraz
 e) 3-III-rzęd.-butylo-2-etylo-3-hydroksy-5-metyloftalimidynę o temperaturze topnienia 143—144°C, albo stosując zamiast 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalidu 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid, a zamiast etyloaminy stosując:
 f) propyloaminę,
 g) izopropyloaminę,
 h) anilinę,
 otrzymuje się następujące związki:
 f) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-propyloftalimidynę o temperaturze topnienia 134—135,5°C,
 g) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-izopropyloftalimidynę o temperaturze topnienia 160—161,5°C,
 h) 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-fenylloftalimidynę o temperaturze topnienia 165—165,6°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych ftalimidyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, atom fluoru, chloru lub grupę trójfluorometylową, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub alkoksylową, każdą o 1—4 atomach węgla, atom fluoru, chloru, grupę trójfluorometylową, nitrową lub aminową, R_3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub alkoksylową, każdą o 1—4 atomach węgla, atom fluoru, chloru, grupę trójfluorometylową, nitrową, aminową, dwualkiloaminową, w której każdy podstawnik alkilowy niezależnie zawiera 1—4 atomów węgla, lub grupę fenylową, R_4 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub alkoksylową, każ-

dą o 1—4 atomach węgla, lub grupę trójfluorometylową, albo R_1 i R_2 , R_2 i R_3 , lub R_3 i R_4 wspólnie tworzą grupę metylenodwuksoy, R_5 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę fenylową, allilową, benzyloową, 2-hydroksyetylową, N-metylokarbamoiloksyetylową lub karboetoksymetylową, Q oznacza grupę o wzorze 4, w którym R_6 i R_7 , niezależnie od siebie oznaczają grupę metylową lub etylową lub wspólnie tworzą łańcuch $—CH_2—$ o 4—6 atomach węgla, a R_8 oznacza grupę metylową, winylową lub allilową, albo Q oznacza grupę o wzorze $—C/CH_2/—R_9$, w którym R_9 oznacza grupę alkilidenową o 1—4 atomach węgla, z tym, że po pierwsze nie więcej niż dwa z podstawników $R_1—R_4$ mają inne znaczenie niż wodor, po drugie w przypadku, gdy jeden z podstawników R_1 i R_3 oznacza atom fluoru lub chloru, to drugi nie może oznaczać fluoru lub chloru, po trzecie tylko jeden z podstawników R_1 i R_3 lub R_2 i R_4 oznacza grupę alkoksylową, po czwarte dwie grupy trójfluorometylowe nie mogą występować przy sąsiednich atomach węgla, po piąte tylko jeden z podstawników R_2 i R_3 oznacza grupę nitrową lub aminową i po szóste w przypadku, gdy podstawniki $R_1—R_5$ oznaczają atomy wodoru, Q nie może oznaczać grupy III-rzęd.-butylowej, ~~znamienny~~ tym, że związki o wzorze 2, w którym $R_1—R_4$ i Q mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halogenkiem kwasu nieorganicznego w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, a otrzymany produkt reakcji (addukt) poddaje się reakcji z aminą o wzorze R_5NH_2 , w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, ~~znamienny~~ tym, że w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-etyloftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-5-chloro-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z etyloaminą.

3. Sposób według zastrz. 1, ~~znamienny~~ tym, że w przypadku wytwarzania 2-allilo-3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z alliloaminą.

4. Sposób według zastrz. 1, ~~znamienny~~ tym, że w przypadku wytwarzania 2-benzylo-3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z benzyloaminą.

5. Sposób według zastrz. 1, ~~znamienny~~ tym, że w przypadku wytwarzania 2-/2-hydroksyetylo/-3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z etanoloaminą.

6. Sposób według zastrz. 1, ~~znamienny~~ tym, że w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksy-2-[N-metylo/-karbamoiloksyetylo]-ftalimidyny, 3-III-rzęd.-butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z N-metylokarbamoiloksyetyloaminą.

7. Sposób według zastrz. 1, ~~znamienny~~ tym, że w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.-butylo-2-kar-

boetoksymetylo-3-hydroksy-ftalimidyny, 3-III-rzęd.butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z karboetoksymetyloaminą.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.butylo-5-chloro-3-hydroksy-2-propylo-ftalimidyny, 3-III-rzęd.butylo-5-chloro-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje się reakcji z propyloaminą.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-allilo-3-III-rzęd.butylo-5-chloro-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z alliloaminą.

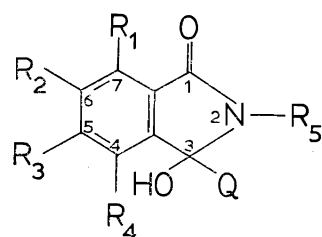
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.butylo-2-etylo-5-metoksy-3-hydroksyftalimidyny, 3-III-rzęd.butylo-3-hydroksy-5-metoksyftalid poddaje się reak-

cji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje się reakcji z etyloaminą.

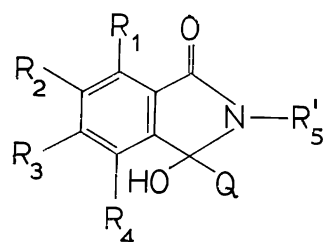
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.butylo-2-etylo-3-hydroksy-5-metyloftalimidyny, -3-III-rzęd.butylo-3-hydroksy-5-metyloftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje reakcji z etyloaminą.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.butylo-3-hydroksy-2-propyloftalimidyny, 3-III-rzęd.butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje się reakcji z propyloaminą.

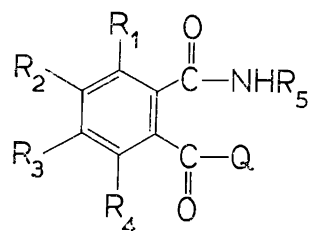
13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 3-III-rzęd.butylo-3-hydroksy-2-izopropyloftalimidyny, 3-III-rzęd.butylo-3-hydroksyftalid poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, a produkt reakcji poddaje się reakcji z izopropyloaminą.



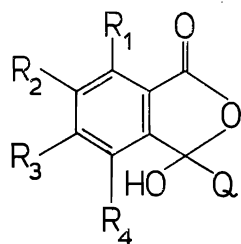
WZÓR 1



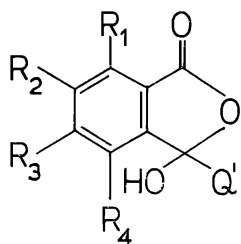
WZÓR 1a'



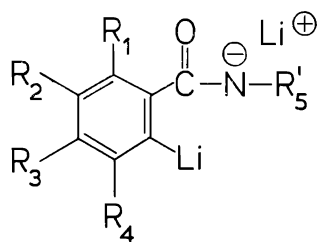
WZÓR 1t



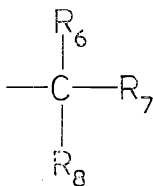
WZÓR 2



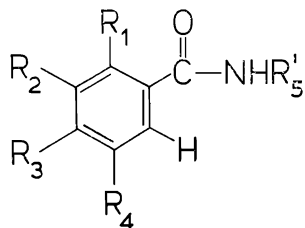
WZÓR 2n



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5

