



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 09.V.1963 (P 101 527)

Pierwszeństwo: 20.II.1963 Niemiecka
Republika Demokratyczna

Opublikowano: 25.VI.1965

Kl. ~~12 p, 2~~

MKP C 07 d 27/48

UKD

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego

Współtwórcy wynalazku: Andreas Schumann, dr Heinz Tönjes,
dr Joachim Schmidt

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden Radebeul (Niemiec-
ka Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania nowych amidów kwasu izoindolinylo-2-octowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych amidów kwasu izoindolinylo-2-octowego o wzorze 1, przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza pierwszorzędową grupę aminową lub wodór, R' i R'' oznaczają wodór lub grupę alkilową, ewentualnie także część pierścienia heterocyklicznego.

Związki te odznaczają się dobrym działaniem analgetycznym i stosunkowo długim okresem działania, przy małej toksyczności.

Nowe związki wytwarza się przez reakcję izoindoliny lub 5-aminoizoindoliny z amidami kwasu chlorowooctowego, w rozpuszczalniku organicznym, w którym chlorowodorek izoindoliny lub chlorowodorek 5-amino-izoindoliny jest praktycznie nierozpuszczalny jak np. dioksan, chloroform lub benzen, tak aby wymienione wyżej chlorowodorki można było po zakończonej reakcji oddzielić przez odsączenie, przy czym równocześnie powstaje chlorowodorek izoindoliny lub chlorowodorek-5-amino-izoindoliny. Otrzymane sposobem według wynalazku związki jako aminy trzeciorzędowe są zbyt silnymi zasadami, ażeby mogły znaleźć zastosowanie terapeutyczne. Z tego względu stosuje się je w terapii w postaci soli z kwasami nieszkodliwymi fizjologicznie.

Sposób według wynalazku wyjaśniają bliżej następujące przykłady.

Przykład I. Amid kwasu izoindolinylo-2-octowego 2,38 g (20 milimoli) izoindoliny rozpuszcza

2

się w 100 ml dioksanu, dodaje 0,94 g (10 milimoli) amidu kwasu chlorowooctowego i ogrzewa roztwór w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Gotujący roztwór odsąca się od chlorowodoru izoindoliny (1,37 g = 88%), zagęszcza się, a pozostałość przekrystalizowuje z dioksanu. Otrzymuje się przy tym 1,43 g — 81% amidu kwasu izoindolinylo-2-octowego, o temperaturze topnienia 210°C.

Analiza:

10 Zawartość N obliczona dla $C_{10}H_{12}N_2O$: 15,90%
znaleziono N 15,87%

15 Przykład II. Metyloamid kwasu izoindolinylo-2-octowego 2,38 g (20 milimoli) izoindoliny rozpuszcza się w 150 ml chloroformu, dodaje 1,08 g (10 milimoli) metyloamidu kwasu chlorooctowego i ogrzewa roztwór pod chłodnicą zwrotną w ciągu 90 minut. Po ochłodzeniu odsąca się powstały chlorowodorek izoindoliny (1,39g = 86,5%), roztwór zagęszcza się, a pozostałość przekrystalizowuje z benzenu. Otrzymuje się przy tym 1,58 = 83% metyloamidu kwasu izoindolinylo-2-octowego, o temperaturze topnienia 149°C.

Analiza:

25 zawartość azotu obliczona dla $C_{11}H_{14}N_2O$ wynosi 14,72%
znaleziono N: 14,76%

30 Przykład III. Pirolidyd kwasu izoindolinylo-2-octowego 2,38 g (20 milimoli) izoindoliny roz-

3

puszcza się w 100 ml dioksanu, dodaje 1,48 g (10 milimoli) pirolidyny kwasu chlorooctowego i utrzymuje roztwór w temperaturze 100°C w ciągu 120 minut. Gorącą ciecz odsącza się od wydzielonego chlorowodoru izoindoliny (1,45 g = 93%), doprowadza do suchości, a pozostałość przekrystalizowuje z acetonu. Otrzymuje się przy tym 1,86 g = 81% pirolidyny kwasu izoindolinylo-2-octowego, o temperaturze topnienia 86°C.

Analiza:

zawartość azotu obliczona dla $C_{14}H_{18}N_2O$ wynosi 12,16%
znaleziono N: 12,09%

Przykład IV. Amid kwasu (5-amino-izoindolinylo-2)-octowego, 2,68 g (20 milimoli) 5-amino-izoindoliny rozpuszcza się w 200 ml dioksanu, dodaje 0,94 g (10 milimoli) amidu kwasu chlorooctowego i ogrzewa roztwór pod chłodnicą zwrotną. Po kilku minutach zaczyna wydzielać się chlorowodorek 5-amino-izoindoliny. W celu całkowitego wydzielenia chlorowodoru roztwór ogrzewa się do wrzenia dalej w ciągu 1 godziny. Krysztaly odsącza się od jeszcze gorącego roztworu, przy czym otrzymuje się ich 1,45 g — co oznacza 72% wydajności.

Temperatura topnienia 211°C.

Analiza: zawartość azotu obliczona dla $C_{10}H_{13}N_3O$ wynosi 21,98%
znaleziono N: 21,94%

Przykład V. Metyloamid kwasu (5-amino-izoindolinylo-2)-octowego, 2,68 g (20 milimoli) 5-amino-izoindoliny rozpuszcza się w dioksanie, dodaje 1,08 g (10 milimoli) metyloamidu kwasu chlorooctowego i ogrzewa roztwór pod chłodnicą zwrotną w ciągu 60 minut. Roztwór przesączony na gorąco zagęszcza się, a pozostałość przekrystalizowuje z benzenu. Wydajność chlorowodoru 5-amino-

4

-izoindoliny wynosi 1,38 g = 81%, a metyloamidu kwasu (5-amino-izoindolinylo-2)-octowego 1,60 g = 78%; temperatura topnienia 175°C.

Analiza:

zawartość azotu obliczona dla $C_{13}H_{15}N_3O$ wynosi 20,47%
znaleziono N: 20,49%

Przykład VI. Dwumetyloamid kwasu (5-amino-izoindolinylo-2)-octowego, 2,68 g (20 milimoli) 5-amino-izoindoliny rozpuszcza się w benzynie, dodaje 1,22 (10 milimoli) dwumetyloamidu kwasu chlorooctowego i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Roztwór odsącza się na gorąco od chlorowodoru 5-amino-izoindoliny (1,57 g = 92%). Przy oziębianiu wytrąca się dwumetyloamid kwasu (5-amino-izoindolinylo-2)-octowego, który po przekrystalizowaniu z benzenu topnieje w temperaturze 123°C.

Wydajność wynosi 1,84 g = 84%.

Analiza:

zawartość azotu obliczona dla $C_{12}H_{17}N_3O$ wynosi 19,17%
znaleziono N: 19,15%

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych amidów kwasu izoindolinylo-2-octowego, **znamienny tym**, że izoindolinę lub 5-amino-izoindolinę poddaje się reakcji z amidami kwasu chlorowcooctowego w organicznym rozpuszczalniku, w którym chlorowodorek izoindoliny lub 5-amino-izoindoliny jest praktycznie nierozpuszczalny takim jak dioksan, chloroform lub benzen, a z mieszaniny poreakcyjnej odsącza się chlorowodorek izoindoliny ewentualnie 5-amino-izoindoliny, zaś znajdujący się w przesączu produkt kondensacji przeprowadza się w sól z kwasem nieszkodliwym fizjologicznie.

