



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

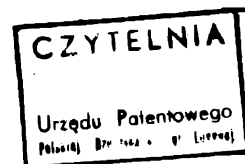
Zgłoszono: 17.05.80 (P. 224342)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 27.03.81

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1983

Int. Cl.³ C07D 211/30
C07D 207/12
C07D 295/14



Twórcy wynalazku: Tadeusz Jakóbiec, Ryszarda Żabska, Tadeusz Zawisza,
Marian Wilimowski

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna, Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych amidów kwasów β -aminometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymaślowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych amidów kwasów β -aminometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymaślowych o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę pirolidynową lub piperydynową, natomiast R oznacza grupę alliloaminową, cykloheksyloaminową lub benzyloaminową.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy i działanie przeciwzapalne, przy małej toksyczności.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych podstawionych amidów kwasów β -aminometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymaślowych o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę pirolidynową lub piperydynową, natomiast R oznacza grupę alliloaminową, cykloheksyloaminową lub benzyloaminową, polega na reakcji aminometylowania kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego do którego dodaje się 39% formalinę oraz pirolidynę lub piperydynę w obecności III-rzędowego alkoholu butylowego w temperaturze 80–100°C. Tak otrzymane β -aminometylopochodne wyjściowego kwasu o wzorze ogólnym 2, w którym Am ma wyżej podane znaczenie, redukuje się borowodorkiem sodowym w alkalicznym środowisku wodno-alkoholowym w temperaturze powyżej 20°C, najkorzystniej w temperaturze 35–40°C, a tak otrzymane związki o wzorze ogólnym 3 cyklizuje się przez ogrzewanie w toluenie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w czasie 2–4 godzin, zaś tak otrzymane β -aminometylopochodne tetrahydrofuranonu-2 o wzorze ogólnym 4, poddaje się reakcji aminolizy, dodając pierwszorzędową aminę odpowiednią do rodzaju podstawnika R, jak alliloaminę, cykloheksyloaminę lub benzyloaminę w obecności etanolu, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w czasie 3–8 godzin.

Z badań farmakologicznych wynika, że β -aminometylo-pochodne γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2 wykazują słabe działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy. Okazało się, że jeżeli te β -aminometylopochodne tetrahydrofuranonu-2 podda się reakcji aminolizy sposobem według wynalazku to otrzymuje się nowe związki, które posiadają takie same własności farmakologiczne lecz silniejsze niż wyjściowe laktony, to znaczy wykazują działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy i zarazem posiadają działanie przeciwzapalne, są przy tym mało toksyczne. Toksyczność ostra tych związków, którą oceniano metodą Litchfielda i Wilcoxa po podaniu dootrzewnowym i doustnym (LD₅₀) wahała się w granicach 270–2312 mg/kg. W badaniu

wpływu na ruchliwość spontaniczną działanie deprymujące w dawce 0,1 LD₅₀ wykazały wszystkie związki. Badane preparaty przedłużały też sen po heksobarbitalu w dawce 0,1 LD₅₀. Związki wytworzone sposobem według wynalazku w teście maksymalnego szoku elektrycznego zapobiegały drgawkom klonicznym u 40–70% badanych zwierząt, oraz silnie przeciwdziałały drgawkom kardiazolowym. Badane preparaty podawane w dawkach 0,1 i 0,063 LD₅₀ wykazywały działanie przeciwserotoninowe, znosząc objawy wywołane podaniem 5-HTP. Ponadto preparaty te potęgowały działanie DOPA u myszy z zahamowaną aktywnością MAO. Podstawione amidy wykazały też działanie przeciwzapalne w teście karagininowym.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w następujących przykładach realizacji.

Przykład I. 2,61 g (0,012 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)propionowego zawiesza się w 12 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 2,46 g (0,034 mola) pirofildyny i 1,72 cm³ 39% formaliny (0,06 mola). Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 min, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 30 minut. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci oleju rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody, zakwasza 10% roztworem kwasu solnego do pH około 1–2 i pozostawia do krystalizacji. Wydzielony krystaliczny produkt odsącza się i przemywa zimnym izopropanolem oraz suszy na powietrzu. Otrzymuje się 4,0 g chlorowodoru kwasu β -pirolidynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego, z wydajnością 98% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topnieje w temperaturze 159–161°C. 3,95 g (0,012 mola) chlorowodoru kwasu β -pirolidynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)propionowego rozpuszcza się w 1,31 g (0,012 mola) węglanu sodu w 12 cm³ wody. Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i przy mieszaniu mechanicznym wprowadza się porcjami w ciągu 30–45 minut wodny roztwór 0,44 g (0,012 mola) borowodoru sodowego z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu. Podczas wkrapiania borowodoru sodowego roztwór pieni się — w celu usunięcia piany dodaje się 30 cm³ etanolu. Po wkropleniu całej ilości barowodoru sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C. Po zakończonej reakcji oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem a roztwór wodny pozostawia się do krystalizacji. Wydzielony surowy, krystaliczny produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się około 3,15 g kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego, co stanowi 90% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z wody topnieje w temperaturze 167–170°C. 3,14 g (0,0105 mola) kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego zawiesza się w 64 cm³ toluenu.

Zawiesinę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w nasadkę Dean-Stearka, aż do uzyskania klarownego roztworu, w ciągu około 3–5 godzin. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się około 2,8 g oleistego β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2, co stanowi 95% wydajności teoretycznej. Etanolowy roztwór 2,8 g (0,01 mola) β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2 zadaje się 2,3 cm³ alliloaminy i ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w ciągu 4 godzin. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik i nadmiar aniny oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej po dłuższym czasie zestala się na krystaliczną masę. Uzyskuje się około 3,0 g alliloamidu kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego, co stanowi 90% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z benzenu topnieje w temperaturze 126–127°C.

Przykład II. 3,05 g (0,0146 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)propionowego zawiesza się w 12 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 3,74 g (0,04 mola) piperydyny i 2,01 cm³ 39% formaliny (0,072 mola). Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 30 minut. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci gęstego oleju rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody, zakwasza 10% roztworem kwasu solnego do pH 1–2 i pozostawia do krystalizacji. Wydzielony krystaliczny produkt odsącza się i przemywa zimnym izopropanolem oraz suszy na powietrzu. Otrzymuje się 4,21 g chlorowodoru kwasu β -piperydynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego, z wydajnością około 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po

krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topnieje w temperaturze 159–161°C. 4,21 g (0,012 mola) chlorowodoru kwasu β -piperydynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)propionowego rozpuszcza się w roztworze 1,34 g (0,012 mola) węglanu sodu w 12 cm³ wody. Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i przy mieszaniu mechanicznym wprowadza się porcjami w ciągu 30–45 minut wodny roztwór 0,45 g (0,012 mola) borowodoru sodowego z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu. Podczas wkraplania borowodoru sodowego roztwór pieni się — w celu usunięcia piany dodaje się 30 cm³ etanolu. Po wkropleniu całej ilości borowodoru sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C. Po zakończonej reakcji oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a roztwór wodny pozostawia się do krystalizacji. Wydzielony surowy, krystaliczny produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się około 3,41 g monohydratu kwasu β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego z wydajnością 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z wody topnieje w temperaturze 151–153°C. 3,41 g (0,0103 mola) monohydratu kwasu β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego zawiesza się w 60 cm³ toluenu. Zawiesinę ogrzewa się chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w nasadkę Dean-Stearka, aż do uzyskania klarownego roztworu w ciągu 2–4 godzin. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany oleisty piperydynometylolakton po pewnym czasie zestala się na krystaliczną masę. Uzyskuje się 2,9 g β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2 z wydajnością 95% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z eteru naftowego topnieje w temperaturze 86–87°C.

Do etanolowego roztworu 2,8 g (0,01 mola) β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2 dodaje się 3,1 cm³ benzyloaminy. Reakcję prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się około 2,3 g benzyloamidu kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego z wydajnością 60% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z benzenu topnieje w temperaturze 114–115°C.

Przykład III. 2,61 g (0,012 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego zawiesza się w 12 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 2,46 g (0,034 mola) pirolidyny i 1,72 cm³ 39% formaliny (0,06 mola). Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 min., po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 30 minut. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci oleju rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody, zakwasza 10% roztworem kwasu solnego do pH około 1–2 i pozostawia do krystalizacji. Wydzielony krystaliczny produkt odsącza się i przemywa zimnym izopropanolem oraz suszy na powietrzu. Otrzymuje się 4,0 g chlorowodoru kwasu β -pirolidynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego, z wydajnością 98% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z mieszaniny izopropanol woda, topnieje w temperaturze 159–161°C. 3,95 g (0,012 mola) chlorowodoru kwasu β -pirolidynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)propionowego rozpuszcza się w 1,31 g (0,012 mola) węglanu sodu w 12 cm³ wody. Roztwór ogrzewa się w temperaturze 35°C i przy mieszaniu mechanicznym wprowadza się porcjami w ciągu 30–45 minut wodny roztwór 0,44 g (0,012 mola) borowodoru sodowego z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu. Podczas wkraplania borowodoru sodowego roztwór pieni się w celu usunięcia piany dodaje się 30 cm³ etanolu. Po wkropleniu całej ilości borowodoru sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C. Po zakończonej reakcji oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a roztwór wodny pozostawia się do krystalizacji. Wydzielony surowy, krystaliczny produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się około 3,15 g kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego, co stanowi 90% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z wody topnieje w temperaturze 167–170°C. 3,14 g (0,0105 mola) kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego zawiesza się w 64 cm³ toluenu.

Zawiesinę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w nasadkę Dean-Stearka, aż do uzyskania klarownego roztworu, w ciągu około 3–5 godzin. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się około 2,8 g oleistego β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2, co stanowi 95% wydajności teoretycznej. Etanolowy roztwór 2,8 g (0,01 mola) β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2 zadaje się 3,6 cm³ cykloheksyloaminy i ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w

ciągu 3 godzin. Z roztworu po ochłodzeniu krystalizuje produkt, który odsącza się, przemywa zimnym etanolem i suszy. Otrzymuje się 3,2 g cykloheksyloamidu kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego, co stanowi 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z etanolu topnieje w temperaturze 175–176°C.

Przykład IV. 3,05 g (0,0146 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)propionowego zawiesza się w 12 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 3,74 g (0,04 mola) piperydyny i 2,01 cm³ 39% formaliny (0,072 mola). Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 min., po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 30 minut. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci gęstego oleju rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody, zakwasza 10% roztworem kwasu solnego do pH 1–2 i pozostawia do krystalizacji. Wydzielony krystaliczny produkt odsącza się i przemywa zimnym izopropanolem oraz suszy na powietrzu. Otrzymuje się 4,21 g chlorowodorku kwasu β -piperydynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego, z wydajnością około 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt, po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topi się w temperaturze 159–161°C. 4,21 g (0,012 mola) chlorowodorku kwasu β -piperydynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)propionowego rozpuszcza się w roztworze 1,34 g (0,012 mola) węglanu sodu w 12 cm³ wody. Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i przy mieszaniu mechanicznym wprowadza się porcjami w ciągu 30–45 minut wodny roztwór 0,45 g (0,12 mola) borowodorku sodowego z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu. Podczas wkraplania borowodorku sodowego roztwór pieni się — w celu usunięcia piany dodaje się 30 cm³ etanolu. Po wkropleniu całej ilości borowodorku sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C. Po zakończonej reakcji oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a roztwór wodny pozostawia się do krystalizacji. Wydzielony surowy, krystaliczny produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się około 3,41 g monohydratu kwasu β -piperydyno-metylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego z wydajnością 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z wody topnieje w temperaturze 151–153°C. 3,41 g (0,103 mola) monohydratu kwasu β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego zawiesza się w 60 cm³ toluenu. Zawiesinę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w nasadkę Dean-Stearka, aż do uzyskania klarownego roztworu, w ciągu 2–4 godzin. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany oleisty piperydyno-metylolakton po pewnym czasie zestala się na krystaliczną masę. Uzyskuje się 2,9 g β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2, z wydajnością 95% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z eteru naftowego topi się w temperaturze 86–87°C. Do etanolowego roztworu 2,9 g (0,01 mola) β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2 dodaje się 3,3 cm³ benzyloaminy. Reakcję prowadzi się analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się około 3,6 g benzyloamidu kwasu β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego z wydajnością 90% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z mieszaniny benzen-lekka benzyna topnieje w temperaturze 123–124°C.

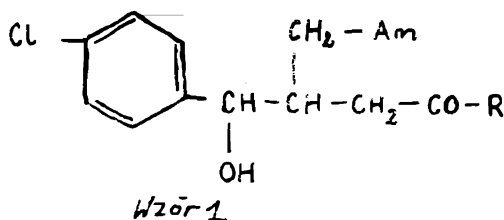
Przykład V. 3,05 g (0,0146 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)propionowego zawiesza się w 12 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 3,74 g (0,04 mola) piperydyny i 2,01 cm³ 39% formaliny (0,072 mola). Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 30 minut. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci gęstego oleju rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody, zakwasza 10% roztworem kwasu solnego do pH 1–2 i pozostawia do krystalizacji.

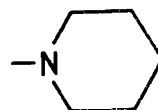
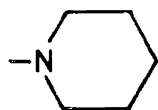
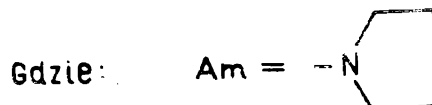
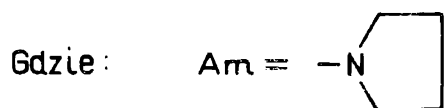
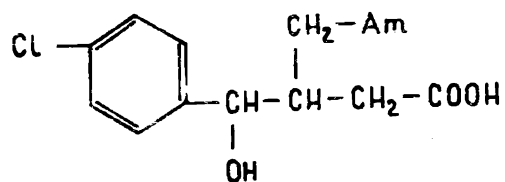
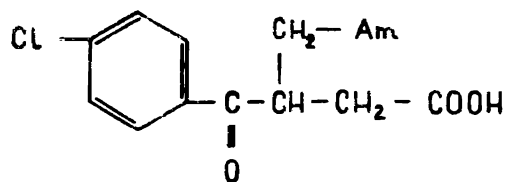
Wydzielony krystaliczny produkt odsącza się i przemywa zimnym izopropanolem oraz suszy na powietrzu. Otrzymuje się 4,21 g chlorowodorku kwasu β -piperydynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego z wydajnością około 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt, po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topi się w temperaturze 159–161°C. 4,21 g (0,012 mola) chlorowodorku kwasu β -piperydynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego rozpuszcza się w roztworze 1,34 g (0,012 mola) węglanu sodu w 12 cm³ wody. Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i przy mieszaniu mechanicznym wprowadza się porcjami w ciągu 30–45 minut wodny roztwór 0,45 g (0,012 mola) borowodorku sodowego z dodatkiem kilku kropli 2N

wodorotlenku sodu. Podczas wkraplania borowodorku sodowego roztwór pieni się — w celu usunięcia piany dodaje się 30 cm³ etanolu. Po wkropleniu całej ilości borowodorku sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C. Po zakończonej reakcji oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a roztwór wodny pozostawia się do krystalizacji. Wydzielony surowy, krystaliczny produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się około 3,41 g monohydratu kwasu β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego z wydajnością 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z wody topi się w temperaturze 151–153°C. 3,41 g (0,0103 mola) monohydratu kwasu β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego zawiesza się w 60 cm³ toluenu. Zawiesinę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w nasadkę Dean-Stearka, aż do uzyskania klarownego roztworu w ciągu 2–4 godzin. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany oleisty piperydynometylolakton po pewnym czasie zestala się na krystaliczną masę. Uzyskuje się 2,9 g β -piperydynometylo- β -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2, z wydajnością 95% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z eteru naftowego topi się w temperaturze 86–87°C. Do etanolowego roztworu 2,9 g (0,01 mola) β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2 dodaje się 3,6 cm³ cykloheksyloaminy i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Po tym czasie rozpuszczalnik i nadmiar aminy oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej po pewnym czasie zestala się na krystaliczną masę. Uzyskuje się około 3,5 g cykloheksyloamidu kwasu β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego z wydajnością 90% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z mieszaniny benzen-cykloheksan topnieje w temperaturze 137–139°C.

Zastrzeżenie patentowe

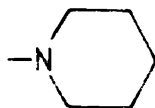
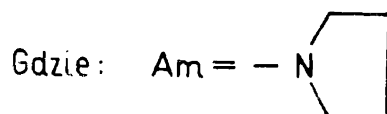
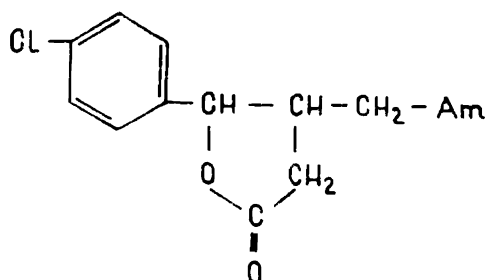
Sposób wytwarzania nowych podstawionych amidów kwasów β -aminometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowych o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę pirolidynową lub piperydynową, natomiast R oznacza grupę alliloaminową, cykloheksyloaminową lub benzyloaminową, **znamienny tym**, że kwas β -(p-chlorobenzoilo)-propionowy poddaje się reakcji aminometylowania, dodając 39% formalinę oraz pirolidynę lub piperydynę w obecności III-rzędowego alkoholu butylowego w temperaturze 80–100°C, a tak otrzymane β -aminometylopo pochodne wyjściowego kwasu o wzorze ogólnym 2, w którym Am ma wyżej podane znaczenie, redukuje się borowodorkiem sodowym w alkalicznym środowisku wodno-alkoholowym w temperaturze powyżej 20°C, najkorzystniej w temperaturze 35–40°C, zaś tak otrzymane związki o wzorze ogólnym 3 cyklizuje się przez ogrzewanie w toluenie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w czasie 2–4 godzin, a tak otrzymane związki o wzorze ogólnym 4 poddaje się reakcji aminolizy, dodając pierwszorzędową aminę odpowiednią do rodzaju podstawnika R, jak alliloaminę, cykloheksyloaminę lub benzyloaminę w obecności etanolu w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w czasie 3–8 godzin.





Wzór 2

Wzór 3



Wzór 4