

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53527

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 27.I.1965 (P 107 134)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 10.VII.1967

Kl. 12 o, 16

MKP C 07

d 33/56

CZYTELNIA
UKD
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej

Twórca wynalazku: prof. dr Halina Bojarska-Dahlig

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania amidów kwasów 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków, inhibitorów monoaminooksydazy, nie zawierających grupy hydrazynowej. Grupa hydrazynowa, występująca w znanych inhibitorach monoaminooksydazy, bywa przyczyną powstawania niekorzystnych efektów ubocznych. Nowe związki stanowią amidy kwasów 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowych o wzorze podanym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub resztę cykliczną zawierającą pierścień aromatyczny lub heterocykliczny, taką jak benzyłowa, karboksybenzyłowa, pirydyłometyłowa, 2-(metylo-2-piperydylo)-etyłowa.

Substratem do otrzymywania tych nowych związków jest kwas 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowy lub jego ester, otrzymywany w znany z opisu patentowego nr 52809 sposób przez uwodornienie kwasu 6-chinolilooctowego lub jego estru wodorem pod ciśnieniem, zwłaszcza w obecności katalizatora palladowego. W przypadku otrzymywania przez uwodornienie wolnego kwasu, a nie estru, kwas można poddać estryfikacji w sposób znany, np. metanolem lub etanolem wobec kwasu siarkowego lub chlorowodoru.

Według wynalazku kwas 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowy w obecności środków odcinających wodę lub jego ester alkilowy poddaje się bezpośrednio reakcji z amoniakiem lub ester lub wolny kwas przeprowadza się w chlorek kwasowy działaniem znanego środka chlorującego, np.

2

chlorku tionylu w suchym rozpuszczalniku organicznym, np. w benzenie, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik wraz z nadmiarem środka chlorującego.

Otrzymany chlorek kwasu poddaje się działaniu amoniaku. Można również wolny kwas przeprowadzić w ester cyjanometyłowy działaniem chloroacetonitrylu, a następnie ester cyjanometyłowy poddać reakcji z amoniakiem, w wyniku której otrzymuje się amid. Przejście przez ester cyjanometyłowy w większości przypadków okazuje się drogą najkorzystniejszą, gdyż otrzymuje się zarówno większą wydajność jak i większą czystość amidu.

W przypadku wytwarzania amidu z podstawnikiem cyklicznym przy azocie w pierścieniu tetrahydrochinolinowym ester alkilowy kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego poddaje się kondensacji z chloropochodną związku cyklicznego o wzorze RX, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza chlor, i otrzymany podstawiony ester bezpośrednio lub po zmydleniu do kwasu przeprowadza się jednym z wyżej wymienionych sposobów w amid, który wyosabia się w znany sposób.

Przykład I. 2,19 g (0,01 mola) estru etylowego kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego zadano 15 ml 30% amoniaku i pozostawiono na 50 godzin w temperaturze pokojowej. Otrzymano amid kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego

z wydajnością około 70%. Produkt oczyszczony wykazał temperaturę topnienia 170—173°.

Przykład II. 7,75 g (0,04 mola) kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego, 6,13 g trójetyloaminy, 4,59 g chloroacetonitrylu i 70 ml octanu etylu ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 godzin. Wyodrębniony surowy produkt reakcji zadano 30 ml 30% amoniaku w temperaturze 0°. Otrzymano amid kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego z wydajnością około 70%.

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

4,64 g (0,015 mola) estru etylowego kwasu N-benzylu-6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego ogrzewano 3 godziny z roztworem wodnym wodorotlenku sodowego. Po zakwaszeniu wyodrębniono kwas N-benzylu-6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowy z wydajnością ponad 90%. Produkt oczyszczony wykazywał temperaturę topnienia 95—96°.

7 g (0,025 mola) kwasu N-benzylu-6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego, 3,78 g trójetyloaminy, 2,83 g chloroacetonitrylu i 42 ml octanu etylu ogrzewano do wrzenia 3 godziny. Wyodrębniony surowy produkt reakcji zadano 20 ml 30% amoniaku w temperaturze 0°. Otrzymano amid kwasu N-benzylu-6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego z wydaj-

nością około 90%. Produkt oczyszczony wykazywał temperaturę topnienia 135—136°.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania amidów kwasów 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowych o wzorze podanym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub resztę cykliczną, taką jak benzylowa, karboksybenzylowa, pirydylometylowa, 2-(metylo-2-piperydylo)-etylowa, **znamienny tym**, że kwas 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowy w obecności środków odciągających wodę lub jego ester, otrzymany przez uwodornienie wodorem pod ciśnieniem, zwłaszcza w obecności katalizatora palladowego, kwasu 6-chinolilooctowego lub jego estru poddaje się bezpośrednio reakcji z amoniakiem, albo kwas 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowy przeprowadza się najpierw w ester alkilowy lub za pomocą chloroacetonitrylu w ester cyjanometylowy, który następnie poddaje się reakcji z amoniakiem, albo kwas 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowy lub jego ester alkilowy przeprowadza się w chlorek i poddaje się reakcji z amoniakiem, albo ester alkilowy kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego poddaje się działaniu chloropochodnej związku cyklicznego o wzorze ogólnym RX, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza chlor, a otrzymany ester bezpośrednio lub po zmydleniu do kwasu przeprowadza się jednym z wymienionych sposobów w amid kwasu 6-(1,2,3,4-tetrahydrochinolilo)-octowego z podstawnikiem przy azocie pierścienia tetrahydrochinolinowego, który wyosabnia się w znany sposób.

