



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 931103

(61) Дополнительный к патенту -  
(22) Заявлено 18.12.68 (21) 1290765/23-04  
(23) Приоритет - (32) 22.12.67  
(31) 58516/67 (33) Великобритания

(51) М. Кл.<sup>3</sup>  
С 07 С 103/42

Опубликовано 23.05.82. Бюллетень № 19  
Дата опубликования описания 23.05.82

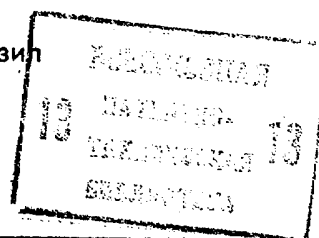
(53) УДК 547.572.  
.1'554'26.07  
(088.8)

(72) Авторы  
изобретения

Иностранцы  
Кеннет Роберт Гарри Вулдридж и Беркли Бэйзил  
(Великобритания)

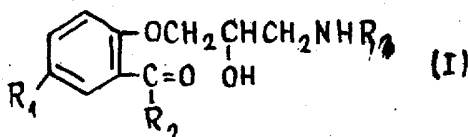
(71) Заявитель

Иностранная фирма  
"Мэй Энд Бейкер Лимитед"  
(Великобритания)



## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОЛА

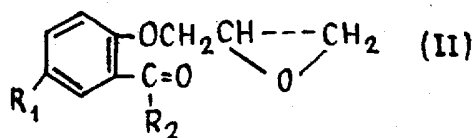
Изобретение касается получения  
новых производных бензола общей фор-  
мулы



где  $R_1$  - алканоиламиногруппа;  
 $R_2$  - алкил;  
 $R_3$  - алкил, циклоалкил или арил-  
алкил, например 5'-ацетидамо-  
-2'-(2-гидрокси-3-изопропил-  
аминопропокси)ацетофенона,  
которые могут найти применение в  
качестве физиологически активных ве-  
ществ в медицине.

Предлагаемый способ основан на  
известной реакции присоединения ами-

нов к  $\alpha$ -окислам и заключается в том,  
что соединение общей формулы



8  
10  
15  
где  $R_1$  и  $R_2$  имеют указанные значения,  
подвергают взаимодействию с первичным  
амином  $R_3NH_2$ , например изопропил-  
амином, где  $R_3$  имеет указанное зна-  
чение, в инертном органическом раст-  
ворителе, например диметилформамиде,  
при 0-100°C.

20  
Пример 1. Смесь 17 г 5'-  
ацетидамо-2'-(2,3-эпоксипропокси)-  
ацетофенона, 100 мл изопропиламина  
и 100 мл сухого этанола нагревают  
с обратным холодильником в тече-  
ние 24 ч. Избыток изопропиламина и  
этанола выпаривают и остаток раст-

воряют в хлороформе. Раствор извлекают с помощью разбавленной хлористоводородной кислоты и кислый экстракт переводят в щелочное состояние с помощью гидроокиси натрия, затем его извлекают хлороформом. Раствор хлороформа осушают и выпаривают. Остаток обрабатывают легким петролейным эфиром и полученное твердое вещество перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 5'-ацетамидо-2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)ацетофенон с т.пл. 131-134°C.

**Пример 2.** 7 г 2'-(2,3-эпоксипропокси)-5'-пропионамидоацетофенона, 40 г изопропиламина и 200 мл метанола нагревают вместе с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаточное масло обрабатывают хлористоводородной кислотой и этилацетатом. Кислый экстракт доводят до pH 11 раствором 2 н. водной гидроокиси натрия, затем его извлекают хлороформом. Осушенный экстракт хлороформа концентрируют для получения масла, которое обрабатывают диэтиловым эфиром. Получают 5,5 г 2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)-5'-пропионамидоацетофенона с т.пл. 110-113°C.

Подобным образом готовят следующие соединения:

2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)-5'-изобутирамидоацетофенон, т.пл. 102-104°C, из 2'-(2,3-эпоксипропокси)-5'-изобутирамидоацетофенона;  
 2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)-5'-валерамидоацетофенон, т.пл. 129-131°C, из 2'-(2,3-эпоксипропокси)-5'-валерамидоацетофенона;  
 2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)-5'-изовалерамидоацетофенон, т.пл. 110-111°C, из 2'-(2,3-эпоксипропокси)-5'-изовалерамидоацетофенона;  
 5'-гексанамидо-2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)ацетофенон, т.пл. 141-142°C, из 2'-(2,3-эпоксипропокси)-5'-гексанамидоацетофенона;  
 2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)-5'-октанамидоацетофенон, т.пл. 117-119°C, из 2'-(2,3-эпоксипропокси)-5'-октанамидоацетофенона;  
 2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)-5'-нонанамидоацетофенон, т.пл. 108-109°C, из сырого 2'-(2,3-эпокси-

пропокси)-5'-нонанамидоацетофенона;  
 5'-деканамидо-2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)ацетофенон, т.пл. 113-114°C, из 5'-деканамидо-2'-(2,3-эпоксипропокси)ацетофенона;  
 5'-бутирамидо-2'-(2-гидрокси-3-метиламинопропокси)ацетофенон, т.пл. 143-146°C, из 5'-бутирамидо-2'-(2,3-эпоксипропокси)ацетофенона;  
 2'-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)-5'-бутирамидоацетофенон, т.пл. 138°C, из 5'-бутирамидо-2'-(2,3-эпоксипропокси)ацетофенона.

**Пример 3.** 14 г 2'-(2,3-эпоксипропокси)-5'-пропионамидопропиофенона, 80 г изопропиламина и 200 мл метанола нагревают вместе с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем концентрируют при пониженном давлении, что дает остаточное масло, которое перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 13 г 2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)-5'-пропионамидопропиофенона с т.пл. 89-92°C.

**Пример 4.** 16 г сырого 5'-бутирамидо-2'-(2,3-эпоксипропокси)-ацетофенона, 20 г изопропиламина и 100 мл этанола нагревают вместе с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаточное масло растворяют в хлористоводородной кислоте. Кислый раствор извлекают этилацетатом, слой этилацетата устраняют. Кислый раствор доводят до pH 11 раствором 2 н. водной гидроокиси натрия, затем его извлекают хлороформом. Осушенные экстракты хлороформа концентрируют при пониженном давлении, получаемое масло перекристаллизовывают из смеси этанола и диэтилового эфира. Получают 3 г 5'-бутирамидо-2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)ацетофенона, т.пл. 119-123°C.

3,36 г 5'-бутирамидо-2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)ацетофенона, растворяют в 50 мл безводного метанола и прибавляют 200 мл безводного диэтилового эфира. 25 мл насыщенного раствора безводного хлористого водорода в безводном диэтиловом эфире прибавляют каплями с перемешиванием. Осаждается масло, которое перекристаллизовывают при дальнейшем перемешивании. Твердое вещество отфильтровывают и пере-

кристаллизуют из смеси безводного метанола и безводного диэтилового эфира. Получают 2,5 г хлористоводородного 5'-бутирамидо-2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)ацетофенона с т.пл. 141-143°C.

**Пример 5.** Кипящие растворы 3,36 г 5'-бутирамидо-2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)ацетофенона, приготовленного по примеру 4, в 250 мл ацетона и 1,5 г D-винной кислоты, в 50 мл ацетона смешивают и оставляют на ночь, чтобы смесь охладилась. Отделившееся твердое вещество отфильтровывают. Получают 3,7 г D-тартрата (5'-бутирамидо-2'-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)ацетофенона с т.пл. 175-179°C.

**Пример 6.** Смесь 4,15 г 5'-бутирамидо-2'-(2,3-эпоксипропокси)ацетофенона, 20 мл 1-фенилэтиламина и 100 мл сухого этанола нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Этанол и большую часть избытка 1-фенилэтиламина выпаривают и остаток растворяют несколько раз легким петролевым эфиром для удаления последних следов 1-фенилэтиламина. Остаток растворяют в этилацетате, а раствор извлекают с помощью хлористоводородной кислоты. Водный экстракт доводят до pH 6-7 раствором кислого углекислого натрия и взбалтывают с этилацетатом. Устанавливают pH водного слоя равным 10 при помощи раствора углекислого натрия и извлекают хлороформом. Раствор хлороформа сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток медленно перекристаллизуют, твердое вещество перекристаллизуют из смеси этилацетата и легкого петролевого эфира (т.кип. 80-

100°C): Получают 1,3 г 5'-бутирамидо-2'-(2-гидрокси-3-1-фенилэтиламинопропокси)ацетофенона с т.пл. 105-107°C.

5

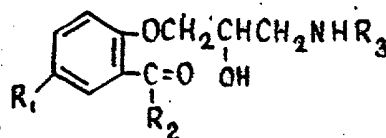
Подобным образом готовят 5'-бутирамидо-2'-(3-циклогексиламино-2-гидроксипропокси)ацетофенон с т.пл. 112-113°C.

10

### Формула изобретения

Способ получения производных бензола общей формулы I

15



20

где R<sub>1</sub> - алканоиламиногруппа;

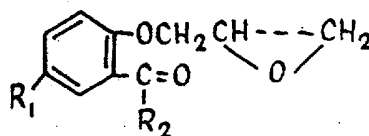
R<sub>2</sub> - алкил;

25

R<sub>3</sub> - алкил, циклоалкил или аралкил, например 5'-ацетида-2-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)ацетофенона,

отличающийся тем, что соединение общей формулы II

30



35

где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с первичным амином R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, например изопропиламином, где R<sub>3</sub> имеет указанное значение, в среде органического растворителя, например диметилформамиде при 0-100°C.

40

Составитель В. Бурцева

Редактор Н. Егорова

Техред А. Бабинец

Корректор А. Гриценко

Заказ 3565/90

Тираж 448

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Филиал ППП "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная, 4