



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 24. III. 1964 r. (P 104 112)

Pierwszeństwo: 18. X. 1963 r. Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Opublikowano: 12. VII. 1966

Kl. 12p, 2

MKP C 07 d 27/48

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Karl-Heinz Heidenbluth, inż. Reingard Scheffler, dr Heinz Tönjes, dr Joachim Schmidt

Właściciel patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Drezno (Niemiecka Republika Demokratyczna)

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Sposób wytwarzania amidów kwasu izoindolino-2-karboksylowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania amidów kwasu izoindolino-2-karboksylowego o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza wodór, grupę nitrową lub aminową, a R_1 i (albo) R_2 oznaczają wodór, resztę alkilową, cykloalkilową, aryloalkilową lub arylową, które mogą być dalej podstawione, ewentualnie mogą tworzyć człon pierścienia heterocyklicznego.

Dotychczas z tego szeregu znany jest tylko prosty amid kwasu izoindolino-2-karboksylowego, który otrzymuje się przez działanie bromku cyjanu na N-alliloizindolinę i następnie zmydlenie nityru kwasu izoindolino-2-karboksylowego. Wydajność dla pierwszego stopnia reakcji wynosi około 40% teorii, wydajność drugiego stopnia reakcji nie jest podawana.

Stwierdzono, że można otrzymywać amid kwasu izoindolino-2-karboksylowego jeśli izoindolinę o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza atom wodoru albo grupę nitrową, wprowadzi się w reakcję z izocyjanianami, chlorkami kwasu karbaminowego, zdolnymi do reakcji pochodnymi mocznika albo z fosgenem w znany sposób i utworzony chlorek kwasu izoindolino-2-karboksylowego poddaje się aminolizie i ewentualnie aromatyczną grupę nitrową redukuje do grupy aminowej. W tych warunkach amid ($Y=H$, R_1 , $R_2=H$) otrzymuje się w jednoetapowej reakcji z wydajnością 74% teorii.

Stwierdzono, że pewna liczba tych związków wyróżnia się korzystnymi właściwościami fizjolo-

2

gicznymi, zwłaszcza jako środki uśmierzające ból i środki uspokajające o nieoczekiwanie długotrwałym działaniu.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek.

Przykład I. Do roztworu 5 g izoindoliny w 70 cm³ suchego acetonu wkrapla się w czasie mieszania w ciągu 15 minut roztwór 5 g izocyjanianu fenylu w 30 cm³ acetonu, pozostawia na noc, następnie odsącza i ług macierzysty zateża pod próżnią. Połączone wykryształizowane sole anilidu kwasu izoindolino-2-karboksylowego przekryształizowuje się z etanolu. Wydajność: 3,5 g = 35% teorii; temperatura topnienia 187-188°C. $C_{15}H_{14}N_2O$ (238,28); N (z wyliczenia) — 11,75%, N (znaleziony) — 11,59%.

Przykład II. 5 g nitroizindoliny poddaje się reakcji z 1,7 g izocyjanianu metylu tak jak w przykładzie I; wydajność amidu kwasu 5-nitroizindolino-2-karboksylowego 4 g = 60% teorii. Temperatura topnienia z rozkładem od 260°C. $C_{10}H_{11}N_3O_3$ (221,21) N (z wyliczenia) — 19,00%, N (znaleziony) — 19,17%.

Przez katalityczne uwodornienie w obecności PdO jako katalizatora w etanolu w normalnych warunkach otrzymuje się 2,3 g metyloamidu kwasu 5-aminoizindolino-2-karboksylowego w postaci monohydratu; wydajność: 60,5% teorii, temperatura topnienia 199-202°C, wydzielanie wody przy temperaturze 97-100°C.

$C_{10}H_{13}N_3O \cdot H_2O$ (209,25) N (z wyliczenia) — 20,08%, N (znaleziony) — 19,79%.

Przykład III. 8,5 g izoindoliny poddaje się działaniu 9,3 g cyjanku benzylu tak jak w przykładzie I.

Wydajność benzyloamidu kwasu izoindolino-2-karboksylowego 7 g = 39% teorii. Temperatura topnienia 137°C (etanol). $C_{16}H_{16}N_2O$ (252,16) N (z wyliczenia) — 11,11%; N (znaleziony) — 10,96%.

Przykład IV. 6,78 g 5-nitroizoindoliny poddaje się reakcji z 5,1 g izocyjanianu cykloheksylu tak jak w przykładzie I.

Wydajność cykloheksyloamidu kwasu 5-nitroizoindolino-2-karboksylowego 6,4 g = 53,8% teorii; temperatura topnienia 141°C (etanol) $C_{15}H_{19}N_3O_3$ (289,54) N (z wyliczenia) — 14,51%, N (znaleziony) — 14,30%. Przez katalityczne uwodornienie otrzymuje się cykloheksyloamid kwasu 5-aminoizoindolino-2-karboksylowego w postaci chlorowodoru. Temperatura topnienia 207—209°C (etanol/eter); $C_{15}H_{22}ClN_3O$ (295,81) N (z wyliczenia) — 14,21%, N (znaleziony) — 14,10%.

Przykład V. Do mieszaniny składającej się z 4 g izoindoliny, 4 cm³ trójetiloaminy i 50 cm³ chloroformu wkrapla się podczas mieszania w temperaturze pokojowej roztwór 3,6 g chlorku kwasu dwumetylokarbaminowego w 20 cm³ chloroformu i następnie ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod próżnią, pozostałość wytrząsa się z 50 cm³ rozcieńczonego kwasu solnego, odsącza wydzielony dwumetyloamid kwasu izoindolino-2-karboksylowego i przekrystalizowuje z wody. Wydajność: 3,5 g = 56% teorii; temperatura topnienia 130°C. $C_{11}H_{14}N_2O$ (190,24); N (z wyliczenia) — 14,72%; N (znaleziony) — 14,49%.

Przykład VI. Do mieszaniny składającej się z 4,75 g 5-nitroizoindoliny, 2,3 g pirydyny i 50 cm³ chloroformu wkrapla się podczas mieszania w temperaturze pokojowej roztwór 6,57 g chlorku kwasu dwufenylokarbaminowego w 50 cm³ chloroformu i następnie ogrzewa w ciągu 5 godzin w temperaturze 50—70°C. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się 100 cm³ 0,5 n HCl w 3 porcjach, przemywa wodą i wysuszoną warstwę chloroformu uwalnia pod próżnią od rozpuszczalnika. Stałą pozostałość stanowiącą dwufenyloamid kwasu 5-nitroizoindolino-2-karboksylowego przekrystalizowuje się z etanolu. Wydajność: 7,5 g = 73% teorii. Temperatura topnienia 160,5—161,5°C $C_{21}H_{17}N_3O_3$ (359,37) N (z wyliczenia) — 11,69%, N (znaleziony) — 11,81%.

Przez katalityczne uwodornienie otrzymuje się 3,75 g dwufenyloamidu kwasu 5-aminoizoindolino-2-karboksylowego w postaci chlorowodoru. Wydajność: 54,4% teorii, temperatura topnienia 211°C (etanol/eter). $C_{21}H_{20}ClN_3O$ (365,85), N (z wyliczenia) — 11,49%; N (znaleziony) — 11,52%.

Przykład VII. 5,95 g izoindoliny miesza się z 60 cm³ wody, dodaje porcjami 5,25 g nitromocznika, wydzielone po 10 minutach kryształy odsącza się, ogrzewa do stopienia w celu usunięcia zawartego N_2O i przekrystalizowuje z wody. Wydajność amidu kwasu izoindolino-2-karboksylowego 6 g = 74% teorii; temperatura topnienia 185—186°C.

$C_9H_{10}N_2O$ (162,19); N (z wyliczenia) — 17,27%; N (znaleziony) — 17,19%.

Przykład VIII. 4,1 g 5-nitroizoindoliny poddaje się reakcji z 3,2 g nitromocznika, tak jak w przykładzie V; wydajność amidu kwasu 5-nitroizoindolino-2-karboksylowego 3,7 g = 72% teorii; temperatura topnienia 193—194°C (woda). $C_9H_9N_3O_3$ (207,19); N (z wyliczenia) — 20,28%; N (znaleziony) — 20,13%. Przez katalityczne uwodornienie otrzymuje się 2,7 g amidu kwasu 5-aminoizoindolino-2-karboksylowego. Wydajność: 87% teorii; temperatura topnienia 201—202°C (etanol). $C_9H_{11}N_3O$ (177,20); N (z wyliczenia) — 23,72%; N (znaleziony) — 23,73%.

Przykład IX. Do roztworu izoindoliny w toluenie podczas mieszania w temperaturze pokojowej wprowadza się fosgen w nadmiarze i następnie ogrzewa w ciągu 1—2 godzin do temperatury 80—90°C. Po oziębieniu odsącza się od części nierozpuszczonych, przesącza zateża pod próżnią i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny benzenu i eteru naftowego. Otrzymany w ten sposób chlorek kwasu izoindolino-2-karboksylowego o temperaturze topnienia 125—127°C przerabia się dalej jak następuje.

Do mieszaniny składającej się z 1,6 g piperydyny, 2 g trójetiloaminy i 30 cm³ acetonu wkrapla się podczas mieszania roztwór 3,5 g chlorku kwasu izoindolino-2-karboksylowego w 140 cm³ acetonu, po czym ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po oziębieniu odsącza się chlorowodorek trójetiloaminy, zadaje 35 cm³ rozcieńczonego kwasu solnego i oddestylowuje pod próżnią większą część acetonu. Z pozostałego roztworu przy ochłodzeniu wykrysztalizowuje 4,1 g piperydydu kwasu izoindolino-2-karboksylowego, odpowiadającego 93% wydajności teoretycznej; temperatura topnienia 70—71°C (aceton). $C_{14}H_{18}N_2O$ (230,30); N (z wyliczenia) — 12,16%; N (znaleziony) — 11,94%.

Przykład X. Do mieszaniny składającej się z 4,52 g dwuetyloaminy, 6,26 g trójetiloaminy i 50 cm³ acetonu wkrapla się podczas mieszania w temperaturze pokojowej w ciągu 20 minut roztwór 14,0 g chlorku kwasu 5-nitroizoindolino-2-karboksylowego (temperatura topnienia 120°C), otrzymanego jak w przykładzie IX, w 125 cm³ acetonu i ogrzewa do wrzenia w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu roztwór odsącza się od chlorowodoru trójetiloaminy, przesącza zadaje 50 cm³ rozcieńczonego kwasu solnego i większą część rozpuszczalnika oddestylowuje pod próżnią. Z pozostałego roztworu wykrysztalizowuje surowy dwuetyloamid kwasu 5-nitroizoindolino-2-karboksylowego, który w celu oczyszczenia przekrystalizowuje się z etanolu i przemywa na frycie (stop drobnomielonych krzemianów) 300 cm³ wody. Wydajność: 13,6 g = 83,7% teorii; temperatura topnienia 90—91°C (benzen/eter). $C_{13}H_{17}N_3O_3$ (263,29); N (z wyliczenia) — 15,96%; N (znaleziony) — 15,60%.

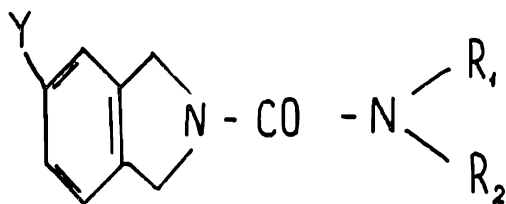
Przez katalityczne uwodornienie otrzymuje się dwuetyloamid kwasu 5-aminoizoindolino-2-karboksylowego w postaci chlorowodoru. Temperatura topnienia niezupełnie oczyszczonego produktu

około 178—188°C (etanol/eter), $C_{13}H_{20}ClN_3O$ (269,77); N (z wyliczenia) — 15,57%; N (znaleziony) — 15,24%.

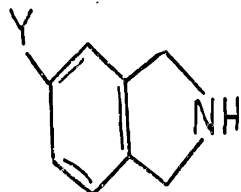
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania amidów kwasu izoindolino-2-karboksylowego o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza atom wodoru, grupę nitrową lub grupę aminową, a R_1 i (albo) R_2 oznacza wodór, reszty alkilową, cykloalkilową, aryloalkilową albo arylową, ewentualnie podstawione lub tworzące

człon heterocyklicznego pierścienia, **znamienny tym**, że izoindolinę o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza wodór albo grupę nitrową, wprowadza się w reakcję izocyjanianami, z chlorkami kwasu karbaminowego albo z aktywnymi pochodnymi mocznika, zwłaszcza z nitromocznikiem lub z fosgenem, przy czym produkt reakcji z fosgenem poddaje się aminolizie, a aromatyczną grupę nitrową ewentualnie redukuje się do grupy aminowej.



Wzór 1



Wzór 2