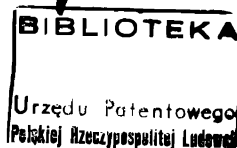


Opis wydano drukiem dnia 26 października 1963 r.

COYC 1103/86



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47652

Kl. 12 o, 16
Kl. internat. C 07 c

C. H. Boehringer Sohn*)

Ingelheim nad Renem, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wytwarzania nowych amidów kwasów fenyloalkilokarboksylowych

Patent trwa od dnia 24 lipca 1962 r.

Pierwszeństwo: 4 sierpnia 1961 r. (Niemiecka Republika Federalna)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych amidów kwasów fenyloalkilokarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mogące stanowić jednakowe lub różne podstawniki oznaczają niższą resztę alkilową zawierającą 1-3 atomy węgla, R_3 i R_4 niższe reszty alkilowe zawierające 1-4 atomy węgla, lub R_3 i R_4 stanowią razem z atomem N pięcio lub sześcioczłonowy pierścień, który może zawierać jeszcze dalsze heteroatomy, a n oznacza liczbę całkowitą od 1 — 3.

Nowe związki wytwarza się przez reakcję halogenków kwasowych o wzorze 2 z dwualkiloaminami o wzorze 3, przy czym symbole R_2 , R_3 , R_4 oraz n mają wyżej podane znaczenie, Hal oznacza atom chlorowca, a R_1 niższą resztę alkilową albo resztę dającą się

łatwo zastąpić wodorem, taką jak reszta acylo-
wa albo benzylowa.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalnika takiego, jak na przykład dioksan, metanol albo etanol w temperaturach 10—100°C. W celu związania uwalnianego chlorowodoru, składnik aminowy stosuje się w nadmiarze. Po usunięciu rozpuszczalnika, rozpuszcza się mieszaninę reakcyjną w wodzie, zadaje alkaliąmi, ekstrahuje amidy kwasu fenyloalkilokarboksylowego z wodnej fazy za pomocą organicznego rozpuszczalnika, takiego jak benzen i oczyszcza przez destylację w wysokiej próżni albo przez krystalizację.

Można również nowe związki otrzymywać przez reakcję kwasów o wzorze 4 z halogenkami dwualkilokarbonylu o wzorze 5, przy czym symbole R_2 , R_3 , R_4 , n , Hal i R'_1 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się korzystnie bez dodatku rozpuszczalnika albo środka rozcieńczającego,

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr Karlheinz Hauptmann i prof. dr Karl Zeile.

w temperaturze od 50 — 150°C. Wyodrębnienie i oczyszczenie produktu odbywa się w sposób analogiczny jak w poprzednim sposobie.

Jeżeli pożądane są związki, w których reszty R_1 i R_2 oznaczają różne grupy alkilowe, można stosować jako substancje wyjściowe takie związki, w których R'_1 oznacza grupę dającą się łatwo zamienić na wodór. Związek taki poddaje się reakcji według jednej z metod wyżej podanych z dwualkilaminą lub halogenkiem dwualkilokarbamylu, zmydla w przypadku gdy R'_1 oznacza grupę acylową do związku z wolną grupą wodorotlenową w położeniu 4 i wprowadza w ten związek resztę R_1 przez traktowanie znanymi środkami alkilującymi, takimi jak halogenki alkilowe lub siarczany alkilowe, a w przypadku, gdy R'_1 oznacza grupę benzylową — odwodornia.

Nowe związki są cennymi terapeutycznymi substancjami zwłaszcza pobudzającymi oddech. Znane są już wprawdzie podobnie zbudowane pochodne amidów kwasowych jako środki stymulujące oddychanie, posiadają one jednak tę wadę, iż już przy stosunkowo małych dawkach wywołują skurcze. W przeciwieństwie do tego, związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują małą toksyczność i nawet w dużych dawkach nie wywołują skurczy albo wywołują je tylko w bardzo małym stopniu.

Przykład I. N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylooctowego. 39,2 g kwasu 3,4-dwumetoksyfenylooctowego miesza się z 32 g chlorku N-dwumetylokarbamylu i miesza jedną godzinę w temperaturze pokojowej. Następnie ogrzewa się produkt reakcji 5 godzin do temperatury 100°C. Pozostałość w kolbie zadaje się 6n-wodorotlenkiem sodowym i alkaliczny roztwór wytrząsa trzykrotnie małą ilością benzenu. Połączone roztwory benzenowe przemywa się następnie nasyconym roztworem soli kuchennej, usuwa rozpuszczalnik i destyluje N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylooctowego w temperaturze 150 — 155°C i ciśnieniu 0,05 mm Hg. Wydajność wynosi 26,2 g co stanowi 59% wydajności teoretycznej.

Przykład II. N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylo-octowego.

196 g kwasu 3,4-dwumetoksyfenylooctowego rozpuszcza się w 400 ml benzenu i zadaje 90 ml chlorku tionylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się ostrożnie na łaźni wodnej do temperatury 60°C. Po 3 godzinach chlorowanie jest zakończone. Następnie usuwa się nadmiar

chlorku tionylu i benzenu w próżni. Do całkowitego usunięcia chlorku tionylu zadaje się mieszaninę reakcyjną ponownie 100 ml benzenu i ślady chlorku tionylu oddestylowuje w próżni razem z benzenem.

Pozostałość w kolbie rozpuszcza się w małej ilości dioksanu i chłodząc dodaje do roztworu zawierającego 500 ml dioksanu i 150 ml dwumetyloaminy, silnie mieszając, następnie całość miesza się 5 godzin w temperaturze pokojowej, po czym 3 godziny w temperaturze 60°C. Następnie oddestylowuje się w próżni dioksan i nadmiar dwumetyloaminy, rozpuszcza pozostałość w wodzie i traktuje węglem zwierzęcym. Wodny roztwór sączy się dokładnie i zadaje 48%-owym ługiem sodowym. Wydziela się przy tym na powierzchni N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylooctowego, który poddaje się ekstrakcji benzenem. Benzenowy roztwór suszy się, usuwa rozpuszczalnik i N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylooctowego wyodrębnia przez destylację w wysokiej próżni.

Temperatura wrzenia 150—155°C/0,05 mm Hg. Wydajność 187 g, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład III. N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylooctowego.

7 g surowego chlorku kwasu 3,4-dwumetoksyfenylooctowego (otrzymanego w sposób opisany w przykładzie II) rozpuszcza się w dioksanie i chłodząc dodaje powoli do roztworu 5 g dwumetyloaminy w 100 ml dioksanu. Po kilkugodzinnym mieszaniu w temperaturze pokojowej ogrzewa się mieszaninę reakcyjną 3-4 godziny w temperaturze 60°C. Następnie przerabia się roztwór w sposób analogiczny jak w przykładzie II. N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylooctowego destyluje w temperaturze 166 — 167°C/0,9 mm. Wydajność 5 g, co stanowi 57% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylo- α -metylooctowego.

20,2 g kwasu 3,4-dwumetoksyfenylo- α -metylooctowego rozpuszcza się na gorąco w 50 ml benzenu i zadaje 1 ml dwumetyloformamidu i 20 ml chlorku tionylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się na łaźni wodnej 4 godziny do temperatury 50 — 60°C. Następnie oddestylowuje się benzen i nadmiar chlorku tionylu, a pozostały chlorek kwasowy rozpuszcza w dioksanie. Do tego roztworu wkrapla się podczas mieszania i oziębiania 5%-owy roztwór

dwumetyloaminy w dioksanie i ogrzewa mieszaninę reakcyjną 5 godzin do temperatury 50 — 60°C. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalniki, a pozostałość rozpuszcza się w eterze i przemywa kwasem solnym i wodą aż do osiągnięcia odczynu obojętnego. Eter oddestylowuje się, a N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylo- α -metylooctowego, o temperaturze wrzenia 146 — 150°C wydziela się przez frakcjonowaną destylację. Wydajność wynosi 15,3 g, co odpowiada 67,5% wydajności teoretycznej.

Przykład V. N-dwumetyloamid kwasu 3-metoksy-4-etoksyfenylooctowego.

19,8 g N-dwumetyloamid kwasu 3-metoksy-4-hydroksyfenylooctowego rozpuszcza się w 55 ml 2n roztworu ługu sodowego i zadaje w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 45°C 13,3 ml siarczanu dwuetylowego. Po 2-godzinym stanie, klarowny roztwór alkalinizuje się 4%-owym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje dokładnie za pomocą chloroformu. Po usunięciu rozpuszczalnika, poddaje się N-dwumetyloamid kwasu 3-metoksy-4-etoksyfenylooctowego destylacji w temperaturze 147 — 150°C/0,1 mm. Wydajność wynosi 18,7 g.

Wytwarzanie stosowanego jako substancja wyjściowa N-dwumetyloamidu kwasu 3-metoksy-4-hydroksyfenylooctowego przebiega następująco:

10 g kwasu 3-metoksy-4-acetoksyfenylooctowego rozpuszcza się w 50 ml benzenu, zadaje 5 ml chlorku tionylu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa 4 godziny do temperatury 60°C, aż przestanie się wydzielać SO₂. Następnie oddestylowuje się w próżni nadmiar chlorku tionylu i benzenu w możliwie niskiej temperaturze.

Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości dioksanu i dodaje do roztworu 15 ml dwumetyloaminy w 100 ml dioksanu w temperaturze 10°C. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej na noc i następnie oddestylowuje rozpuszczalnik w próżni, zadaje pozostałość 50 ml wody, sączy z węglem i wodny roztwór silnie alkalinizuje za pomocą 6n roztworu ługu sodowego, następnie roztwór reakcyjny ogrzewa przez pewien czas na łaźni wodnej. Po zakwaszeniu kwasem solnym oddziela się N-dwumetyloamid kwasu 3-metoksy-4-hydroksyfenylooctowego od warstwy wodnej przez wysolenie solą kuchenną i ekstrakcję benzolem. Benzen oddestylowuje się, a N-dwumetyloamid kwasu 3-metoksy-4-hydroksyfenylo-

octowego destyluje w wysokiej próżni. Temperatura wrzenia wynosi 164°C/0,1 mm. Wydajność 7,5 g. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroformu i eteru substancja wykazuje temperaturę topnienia 92,5 — 93,5°C.

Przykład VI. N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylopropionowego.

14 g kwasu 3,4-dwumetoksyfenylopropionowego (temperatura topnienia 96°C) rozpuszcza się w chlorku tionylu i ogrzewa ostrożnie na łaźni wodnej, aż do rozpoczęcia chlorowania. Po skończonym wydzielaniu SO₂ oddestylowuje się nadmiar chlorku tionylu w próżni, surowy chlorek kwasowy rozpuszcza w 100 ml benzenu i przez oddestylowanie benzenu w próżni usuwa ostatnie resztki chlorku tionylu z surowego chlorku kwasowego. Następnie rozpuszcza się chlorek kwasowy w małej ilości dioksanu i dodaje powoli do roztworu 10 g dwumetyloaminy w 100 ml dioksanu, chłodząc lodem. Po 5 godzinnym mieszanii w temperaturze pokojowej i następnym ogrzewaniu mieszaniny reakcyjnej w ciągu 4 godzin w temperaturze 60°C usuwa się rozpuszczalnik i nadmiar dwumetyloaminy stosując próżnię rozpuszcza surowy amid kwasowy w benzenie i roztwór benzenu przemywa roztworem dwuwęglanu i wodą, aż do wymycia kwasu. N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylopropionowego oddestylowuje się w wysokiej próżni w temperaturze 150 — 152°C/0,1 mm. Wydajność 14,6 g, co stanowi 90% wydajności teoretycznej.

Przykład VII. N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylopropionowego.

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się przez ogrzewanie kwasu 3,4-dwumetoksyfenylopropionowego (1 mol) z chlorkiem N-dwumetylokarbanylu (1,5 mola), N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylopropionowego. Wydajność wynosi 53% wydajności teoretycznej.

Przykład VIII. N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylopropionowego.

Analogicznie jak w przykładzie VII otrzymuje się z kwasu 3,4-dwumetoksyfenylopropionowego i dwumetyloaminy, N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylopropionowego wrzący w temperaturze 148°C/0,1 mm.

Przykład IX. Pochodna N-czterohydrookszynowa-(1,4) kwasu 3,4-dwumetoksyfenylooctowego.

Kwas 3,4-dwumetoksyfenylooctowy chloruje się analogicznie jak w przykładzie II i następnie poddaje reakcji z czterohydrooksazyną. Pochodna N-czterohydrooksazynowa-(1,4) kwasu 3,4-dwumetoksyfenylooctowego oczyszcza się przez destylację w próżni. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru produkt wykazuje temperaturę topnienia 103°C.

Przykład X. N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylomasłowego.

Kwas 3,4-dwumetoksyfenylomasłowy chloruje się analogicznie jak w przykładzie II za pomocą chlorku tionylu przy możliwie niskiej temperaturze i następnie poddaje reakcji z dwumetyloaminą. Po przereagowaniu mieszaniny wyodrębnia się przez destylację N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylomasłowego. Produkt posiada temperaturę wrzenia 160 — 165°C/0,15 mm. Po przekrystalizowaniu z eteru izopropylowego produkt wykazuje temperaturę topnienia 93 — 94°C. Wydajność wynosi 30 — 34% wydajności teoretycznej.

Przykład XI. N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylomasłowego.

Analogicznie jak w przykładzie II otrzymuje się N-dwumetyloamid kwasu 3,4-dwumetoksyfenylomasłowego z chlorku kwasu 3,4-dwumetoksyfenylomasłowego i dwumetyloaminy. Produkt poddaje się destylacji w temperaturze 140 — 145°C/0,05 mm. Po przekrystalizowaniu z eteru produkt wykazuje temperaturę topnienia 97°C. Wydajność wynosi 25% wydajności teoretycznej.

Przykład XII. Pochodna N-czterohydrooksazynowa-(1,4) kwasu 3,4-dwumetoksyfenylomasłowego.

Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny jak w przykładzie II z kwasu 3,4-dwumetoksyfenylomasłowego przez traktowanie go chlorkiem tionylu i następującą po tym reakcją z czterohydrooksazyną-(1,4). Produkt poddaje się destylacji w temperaturze 140 — 150°C/0,1 mm. Po przekrystalizowaniu z eteru wykazuje on temperaturę topnienia 94 — 95°C. Wydajność wynosi 23,5% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

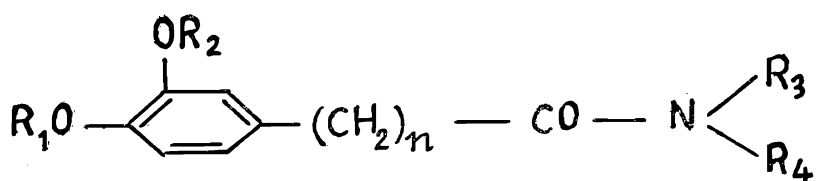
1. Sposób wytwarzania nowych amidów kwasów fenilo-alkilokarboksylowych o ogólnym

wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają niższe reszty alkilowe zawierające 1-3 atomy węgla, a R_3 i R_4 niższe reszty alkilowe mające 1-4 atomy węgla, przy czym R_3 i R_4 razem z atomem azotu mogą tworzyć pięcio- albo sześcioczłonowy pierścień, który może ewentualnie zawierać jeszcze dalsze heteroatomy, a n oznacza liczbę całkowitą od 1-3, znamienny tym, że halogenki kwasowe o wzorze 2, w którym R_2 i n mają wyżej podane znaczenie, Hal oznacza atom chlorowca, a R'_1 — grupę alkilową albo resztę łatwo dającą się zastąpić atomem wodoru, taką jak reszta acylowa albo benzyłowa, poddaje się reakcji z aminami o wzorze 3, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, korzystnie w obecności rozpuszczalnika w temperaturach 10 — 100°C, albo kwasy o wzorze 4, w którym R_2 , R'_1 i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halogenkami dwualkilokarbamylu o wzorze 5, w którym reszty R_3 i R_4 i Hal mają wyżej podane znaczenie, najkorzystniej bez stosowania rozpuszczalnika przy temperaturach 50 — 150°C, a w przypadku, gdy R'_1 oznacza grupę dającą się łatwo zastąpić wodorem zmydla się otrzymane związki w znany sposób i przeprowadza je w związki o wzorze 1 za pomocą znanych środków alkilujących.

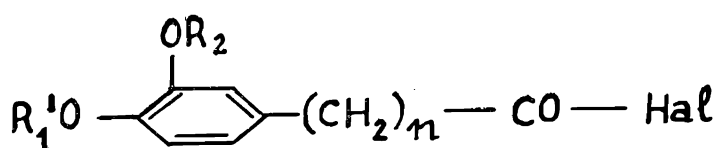
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że ewentualne przekształcenie reszty R'_1 w atom wodoru przeprowadza się przez zmydlenie w obecności alkaliów, jeśli R'_1 oznacza grupę acylową lub przez odwodornienie, jeśli R'_1 oznacza grupę benzyłową.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że późniejsze wprowadzenie reszty R_1 przeprowadza się za pomocą środków alkilujących, takich jak halogenki alkilowe albo siarczany alkilowe.

C. H. Boehringer Sohn

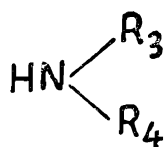
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



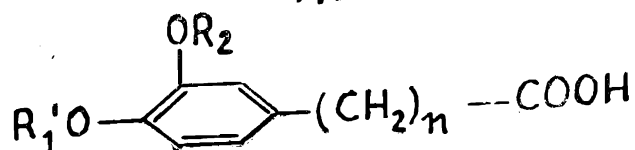
Wzór 1



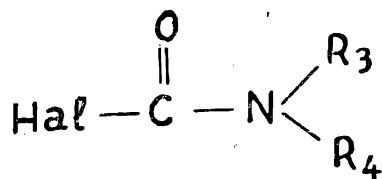
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5