

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

97130

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 15/04

Zgłoszono: 12.01.74 (P. 168079)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.²
C07D 319/04

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1978

COMPLENIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych m-dioksano-5-metyloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych m-dioksano-5-metyloamin oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami. Nowe pochodne znajdują zastosowanie jako środki przeciwbólowe.

Wytwarzane sposobem według wynalazku nowe m-dioksano-5-metyloaminy określa wzór 1 w którym R i R¹ oznaczają grupy metylowe, R² i R³ oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe z tym, że nie więcej niż jeden z podstawników R² i R³ oznacza grupę metylową a Ar oznacza grupę fenyłową, chlorowcofenyłową, metoksyfenyłową, metylofenyłową, trójfluorometylofenyłową, acetoksyfenyłową, benzylotksyfenyłową lub 3-pirydyłową, przy czym jeżeli Ar oznacza podstawioną grupę fenyłową, podstawnik znajduje się w pozycji innej niż pozycja meta.

Morfina i jej syntetyczne namiastki stosowane w dawkach przeciwbólowych wywołują niepożądane działanie uboczne, występujące mniej więcej w jednakożym stopniu. Tym niemniej u niektórych pacjentów jedne środki mogą wywoływać działanie uboczne a drugie nie, dlatego środki zastępcze są użytecznymi w leczeniu dodatkami. W przypadku bólu trwającego krótki okres czasu (na przykład badań diagnostycznych, badań wziętnikiem pęcherzowym, badań ortopedycznych itp.) lek o krótkim okresie działania jest korzystniejszy niż morfina lub metadon.

Działanie przeciwbólowe stwierdzono u kilku

2

związków zawierających pierścień 1,3-dioksolanowy. Deksoksadrol, to jest chlorowodorek d-2,2-dwufenylo-4-/2-piperydylo/-1,3-dioksolanu, wykazuje słabe działanie przeciwbólowe obok szerokiego psychotomimetycznego działania ubocznego [Lasagna i Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. M.Y. 118, 352, (1965). N,N,2-trójmetylo-1,3-dioksolano-4-metyloamina wykazuje słabe działanie przeciwbólowe, obok cholinergicznego działania ubocznego [Mc Clure, Arch. int Pharmacodyn, 179, 154 (1969)].

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe związki o działaniu przeciwbólowym, które są zasadniczo nietoksyczne.

Aminy otrzymywane sposobem według wynalazku są nazwane według Chemical Abstracts [The Naming and Indexing of Chemical Compounds, section 259]. Dla związków cyklicznych, w których grupa aminowa jest oddzielona od pierścienia (dioksanu) łańcuchem alifatycznym stosuje się nazwy „konjunkcyjne”, na przykład m-dioksano-5-metyloamina. Grecka litera α wskazuje położenie następnego w stosunku do grupy aminowej. Nazwa m-dioksano-5-metyloamina oznacza, że grupa metyloaminowa jest przyłączona w pozycji 5- do pierścienia dioksanu.

Określenie grupa chlorowcofenyłowa oznacza grupę fenyłową podstawioną atomem chlorowca, taką jak 2-chlorofenyłowa, 4-chlorofenyłowa, 2,4-dwuchlorofenyłowa i 4-fluorofenyłowa. Określenie grupa metylofenyłowa odnosi się do grupy fenyłowej

Na przykład związku o wzorze 1, w którym R³ oznacza grupę metylową a Ar oznacza grupę fenylową, chlorowcofenylową, metoksyfenylową, metylofenylową, trójfluorometylofenylową, acetoksyfenylową lub benzyloksyfenylową wytwarza się na drodze reakcji i 5-benzoilo-5-metylo-m-dioksanu z hydroksyloaminą. Otrzymany oksym 5-benzoilo-5-metylo-m-dioksanu poddaje się redukcji w obecności katalizatora uwodornienia do uzyskania α-arylo-5-metylo-m-dioksano-5-metyloaminy. Następnie α-arylo-5-metylo-m-dioksano-5-metyloaminę poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym w warunkach reakcji i Eschweiler-Clark'a do uzyskania α-arylo-N,N,5-trójmetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o wzorze 1. Reakcje te są przedstawione na załączonym schemacie, przy czym we

55 Roztwór dl-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-
-5-metyloaminy w octanie etylu traktuje się poło-
wą równoważnika molowego jednowodzianu kwasu
dwubenzoiilo-1-winowego w octanie etylu. Z roztwo-
ru matychmiast wydziela się sól w postaci ole-
ju. Krystalizację prowadzi się przez dodanie meta-
60 nolu i ogrzewanie na łaźni parowej. Krystalizacja
jest zakończona po odstawieniu przez noc. Krystaliczną
sól kwasu winowego zbiera się i rekrytalizuje z
octanu etylu wraz z minimalną ilością metanolu
niezbędną do wytworzenia roztworu. Krystalizację
65 powtarza się, otrzymując czystą sól 1-N,N-dwume-

tylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy z kwasem dwubenzoiło-L-winowym.

Z otrzymanej soli wytwarza się zawiesinę w wodzie destylowanej i alkalinizuje roztworem wodorotlenku amonu. Zasadową mieszaninę ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się, suszy i odparowuje do stałej pozostałości. Stałą 1-aminę wprowadza się do eteru i traktuje gazowym chłorowodorem otrzymując po rekrystalizacji z mieszaniny metanol-octan etylu chlorowodorek 1-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy.

Przeciwbólową aktywność typowych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku określano prowadząc standardowe badania na zwierzętach.

Stosowano zmodyfikowaną próbę wicia się myszy z bólu, według Hendershot i Sorsaith, J.Pharm.Exp. Ther. 125, 237 (1959), w której po podaniu dootrzewnowo 0,6% kwasu octowego obserwowano częstotliwość spazmów (Koster i inni. Fed. Proc. Soc. Expt. Biol. 18, 412 (1959)). W badaniach stosowano myszy płci męskiej Cox ważące 20–22 g.

Liczbę spazmów określano dla każdej z pięciu myszy podczas 5–15 minut po podaniu kwasu octowego.

Procentowe zahamowanie spazmów spowodowane podaniem leku określano przez porównanie ze zwierzętami kontrolnymi. Inne badanie działania przeciwbólowego prowadzono w oparciu o próbę drgania ogona szczura opisaną przez Robinsona w J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 44, 497 (1955). W badaniach stosowano szczury Sprague-Dawley płci żeńskiej ważące 70–90 g. Ogon utrzymywano w określonej temperaturze, kontrolując jego położenie w pobliżu opornika z chromonikieliny przez który płynął prąd. Przełącznik stosowany do włączania przepływu prądu ogrzewał przewód jednocześnie włączając stoper.

Jeżeli zauważono drgania ogona zwalniano przełącznik i wykrycie reakcji zwierzęcia było zapisane jako „czas działania”.

Ogon umieszczano w pobliżu gorącego przewodu pobudzanego w ciągu maksimum 30 sekund.

W jednej grupie badaniom poddawano dwadzieścia szczurów, wybierając je wyrzywkowo. Każdemu badaniu poddawano co najmniej pięć szczurów, każdemu szczurowi podawano tylko jedną dawkę i stosowano go w badaniu tylko raz.

Tablica 1 przedstawia wyniki badań typowych związków o działaniu przeciwbólowym.

Pierwsze cztery kolumny tablicy opisują szczegółowo badany związek. Osiem następnych kolumn przedstawia wyniki badań wicia się z bólu myszy i wyniki badań drgania ogona szczura przy doustnym i podskórnym podawaniu środka. Kolumny oznaczone przez PT (maksymalny czas działania przeciwbólowego) oznaczają czas w minutach po podaniu środka, w którym to czasie mierzy się maksimum działania przeciwbólowego. Kolumnę "ED₅₀/mg/kg" przedstawia dawki (ED₅₀) w miligramach na kilogram ciężaru ciała, które wywołują maksymalne działanie przeciwbólowe u 50% badanych zwierząt.

Inne związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują podobne działanie przeciwbólowe, chociaż wielkość dawki potrzebna do otrzymania przeciwbólowego działania jest różna dla różnych związków. Podobnie czas maksymalnego działania przeciwbólowego jest dla różnych związków nieco różny. Wiele związków wykazuje krótki czas działania, co jest korzystne w przypadku bólu krótkotrwałego. Związki te są stosunkowo nietoksyczne ponieważ ich skuteczne przeciwbólowo dawki są niskie w porównaniu z dawkami, przy których występują objawy toksyczności. W przypadku kilku z tych związków tolerancja rozwija się powoli.

Ponieważ związki te są skuteczne przeciwbólowo przy podawaniu doustnym, dlatego korzystnie stosuje się je doustnie. Nietoksyczna dawka tych związków wynosi 1–200 mg/kg ciężaru ciała, przy czym podaje się je w postaci pojedynczych lub wielokrotnych dawek w zależności odżądanego efektu działania. Do podawania doustnego związki te mogą być umieszczone w pustych żelatynowych kapsułkach z zastosowaniem lub bez farmakologicznie dopuszczalnych domieszek. Związki te można również mieszać z różnego rodzaju zaroóbkami, środkami wiążącymi itp. i prasować w tabletki. Ponadto związki można stosować doustnie w postaci zawiesiny lub roztworów wodnych ich soli addycyjnych z kwasem.

W tablicy 2 podano wartości ED₅₀ dla innych związków wytworzonych sposobem według wynalazku, określone za pomocą testu wicia się z bólu myszy przy podskórnym wprowadzaniu środka.

Tablica 1
Przeciwbólowe działanie in vivo m-dioksano-5-metyloamin o wzorze 4, w postaci soli

		Test wicia się z bólu myszy				Test drgania ogona szczura				
		podskórnienie			doustnie		podskórnienie		doustnie	
postać	Ar	Sól	P _{TX} (min.)	ED ₅₀ (mg./kg)	PT (min.)	ED ₅₀ (mg./kg)	PT (min.)	ED ₅₀ (mg./kg)	PT (min.)	ED ₅₀ (mg./kg)
dl	C ₆ H ₅	HCl	15	15	45	28	15	4,5	15	27
l	C ₆ H ₅	HCl	15	6	15	16	15	7,0	15	10—20
dl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	Maleinian	30	20	45	110	30	9,0	45	60
dl	3-pirydył	2HCl	30	10	30	25	15	7,0	15	7,0

* PT — czas w minutach potrzebny do uzyskania maksymalnego działania przeciwbólowego.

Tablica 2

Badany związek	ED ₅₀ mg/kg
chlorowodorek α -/-2-chlorofenilo/- -N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-me- tyloaminy	47
chlorowodorek α -/-4-chlorofenilo/- -N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-me- tyloaminy	32
chlorowodorek α -/-2,4-dwuchlorofe- nylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano- -5-metyloaminy	50
chlorowodorek α -/-4-fluorofenilo/- -N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-me- tyloaminy	30
chlorowodorek α -/-4-metoksifyleno/- -N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-me- tyloaminy	>50
chlorowodorek α -/-2-metylofenilo/- -N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-me- tyloaminy	39
chlorowodorek α -/-benzyloksifyleno/- -N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-me- tyloaminy	50
chlorowodorek α -fenilo-N,N,4-trój- metylo-m-dioksano-5-metyloaminy	32
chlorowodorek α -fenilo-N,N,5-trój- metylo-m-dioksano-5-metyloaminy	>50

Z poniżej podanych przykładów przykłady I i II przedstawiają syntezę wyjściowych związków, przykłady III—XV sposób wytwarzania związków o wzorze 1, a przykład XVI sposób rozdzielania dl-aminy.

Przykład I. 5-benzoilo-m-dioksan.

Sześćdziesiąt gramów (0,5 mole) acetofenonu i 150 g (5,0 moli) paraformaldehydu dodaje się do 500 ml acetonitrylu. Następnie podczas mieszania do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się 213 g (1,5 mola) kompleksu eterowego trójfluorku boru. Mieszanina osiąga temperaturę wrzenia po dodaniu połowy eterowego kompleksu trójfluorku boru. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin. Zimną mieszaninę reakcyjną miesza się w mieszaninie lodu, wody i nasyconego roztworu kwaśnego węgla sodu.

Otrzymaną substancję ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania oleju. Olej destyluje się i zbiera frakcję o temperaturze wrzenia 115—120°C (0,5 mm) otrzymuje 40 g 5-benzoilo-m-dioksanu który scharakteryzowano widmem NMR.

Przykład II. 5-benzoilo-4-metylo-m-dioksan 30 g (0,2 mola) ketonu fenylowopropenyloвого i 18 g (0,20 mola) s-trioksanu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 300 ml chloroformu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej do-

daje się 20 ml eterowego kompleksu trójfluorku boru. Natychmiast zachodzi reakcja egzotermiczna a ogrzewanie przerywa się aż do zmniejszenia się reakcji. Następnie mieszaninę reakcyjną ponownie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut po czym wlewa do mieszaniny lodu i nasyconego roztworu kwaśnego węgla sodu.

Roztopioną mieszaninę ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do otrzymania oleju. Olej destyluje się, i zbiera frakcję o temperaturze wrzenia 100—110°C (0,50 mm) otrzymując 16 g 5-benzoilo-4-metylo-m-dioksanu, który scharakteryzowano widmem NMR.

Przykład III. Chlorowodorek α -/-3-pirydylo/-
-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy.

Do 60 ml pirydyny, 60 ml skażonego etanolu i 12 g chlorowodoru hydroksyloaminy dodaje się 12 g ketonu m-dioksanylo-3-pirydylowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej przez 3 dni. Następnie dodaje się dodatkowe 12 g chlorowodoru hydroksyloaminy, ogrzewa mieszaninę przez 3 dni w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, pozostawia do ochłodzenia i odparowuje lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozcieńcza się wodą i sączy. Przesącz alkalizuje się rozcieńczonym wodorotlenkiem amonu i ekstrahuje dwa razy chloroformem. Roztwór organiczny przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodu i suszy nad siarczanem magnezu. Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 11 g substancji olejistej, którą poddaje się krystalizacji z mieszaniny octanu etylu z heksanem uzyskując 6,6 g oksymu ketonu m-dioksanylo-3-pirydylowego o temperaturze topnienia 130—135°C.

4,5 g otrzymanego wyżej półproduktu poddaje się redukcji, którą prowadzi się przez 6 godzin w 50 ml skażonego etanolu i 25 ml bezwodnego amoniaku, przy ciśnieniu wodoru wynoszącym 35 at., w temperaturze 80°C i w obecności szlachetnego metalu jako katalizatora.

Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się, oddziela od katalizatora i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do otrzymania oleju. Pozostałość wprowadza się do octanu etylu i dodaje kwas szczawiowy otrzymując 2,3 g soli α -/-3-pirydylo/-m-dioksano-5-metyloaminy z kwasem szczawiowym, o temperaturze topnienia 189—190°C.

0,3 g wyżej otrzymanego półproduktu rozpuszcza się w wodzie i alkalizuje wodorotlenkiem sodu. Zasadowy roztwór ekstrahuje się dwa razy chloroformem, organiczny roztwór przemywa wodą i suszy nad siarczanem magnezu. Następnie usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostały olej rozpuszcza w 5 ml kwasu mrówkowego i chłodzi do temperatury 0°C. Dodaje się 5 ml 38% wodnego roztworu formaldehydu i ogrzewa mieszaninę reakcyjną przez 16 godzin pod chłodnicą zwrotną na łaźni parowej. Mieszaninę tę następnie chłodzi się, alkalizuje wodorotlenkiem sodu i ekstrahuje chloroformem.

Roztwór organiczny przemywa się wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje pod

zmniejszonym ciśnieniem do otrzymania oleju. Olej rozpuszcza się w octanie etylu i nasyca roztwór bezwodnym chlorowodorem, wytrącony osad odsącza się i rekrystalizuje z mieszaniny metanol-octan etylu otrzymując 0,16 g chlorowodoru α -3-pirydylo / -N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 196–197°C.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{12}H_{20}Cl_2N_2O_2$.

	C	H	N
Obliczone:	48,82	6,83	9,46
Znaleziono:	48,73	6,67	9,33

Przykład IV. Wytwarzanie chlorowodoru α -fenylo-N,N,5-trójmetylo-m-dioksano-5-metyloaminy.

(A) 5-Benzoilo-5-metylo-m-diaksan.

W 100 ml acetonitrylu rozpuszcza się przez ogrzewanie 9 g (0,30 mola) paraformaldehydu i do mieszaniny dodaje się 13,4 g (0,10 mola) propiofenonu. Mieszaninę chłodzi się na łaźni lodowej i w temperaturze około 0°C wkrapla 15 g (0,10 mola) kompleksu sterowego trójfluorku boru. Roztwór staje się mętny. Mętną mieszaninę klaruje się przez ogrzewanie w stanie wrzenia na łaźni parowej w ciągu 15 minut. Wrzący roztwór miesza się w mieszaninie lodu i nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodu.

Warstwę koloru bursztynowego, która wydziela się z wodnego roztworu ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do otrzymania 17 g substancji oleistej. Substancję oleistą destyluje się i zbiera frakcję o temperaturze wrzenia 120–130°C/0,40 mm.

Przedestylowaną powtórnie frakcję o temperaturze wrzenia 118–122°C/0,40 mm krystalizuje się. Po rekrystalizacji z mieszaniny aceton-heksan otrzymuje się 2,1 g 5-benzoilo-5-metylo-m-dioksano o temperaturze topnienia 84°C.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{12}H_{14}O_3$.

	C	H
Obliczone:	69,88	6,84
Znaleziono:	70,08	6,62

(B) Oksym 5-benzoilo-5-metylo-m-dioksanu.

Dwa gramy 5-benzoilo-5-metylo-m-dioksanu i 2 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 10 ml etanolu i 10 ml pirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość traktuje się wodą. Osym zbiera się z rekrystalizuje z mieszaniny etanol-woda do uzyskania 1,5 g oksymu 5-benzoilo-5-metylo-m-dioksanu o temperaturze topnienia około 144°C.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{12}H_{15}NO_3$.

	C	H
Obliczone:	65,14	6,83
Znaleziono:	65,36	6,93

(C) α -fenylo-5-metylo-m-dioksano-5-metyloamina.

Do 1,37 g (0,036 mola) wodoru glinowolitowego

wlewa się 100 ml bezwodnego czterowodorofuranu (THF). W 50 ml THF rozpuszcza się 4,0 (0,018 mola) oksymu 5-benzoilo-5-metylo-m-dioksanu i wkrapla podczas mieszania do zawiesiny wodoru.

Mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, a następnie chłodzi.

Mieszaninę rozkłada się nasyconym roztworem chlorku amonu i fazę wodną dekantuje się. Pozostałość traktuje się dwukrotnie eterem. Eter odparowuje się, a pozostałość wprowadza się do eteru. Chlorowodorek wytwarza się przez potraktowanie eterowego roztworu gazowym chlorowodorem. Otrzymaną sól rozpuszcza się w wodzie i fazę wodną ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodą. Fazę wodną i popłuczki wodne łączy się i alkalizuje wodorotlenkiem amonu. Zasadowy roztwór ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i traktuje gazowym chlorowodorem do otrzymania produktu w postaci soli.

Po rekrystalizacji z mieszaniny metanol-octan etylu otrzymuje się 2,26 g chlorowodorek α -fenylo-5-metylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 235°C z rozkładem.

Wyniki analizy dla $C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl$.

	C	H
Obliczone:	59,13	7,44
Znaleziono:	59,07	7,56

(D) Chlorowodorek α -fenylo-N,N,5-trójmetylo-m-dioksano-5-metyloaminy.

Pięć gramów chlorowodoru α -fenylo-5-metylo-m-dioksano-5-metyloaminy przeprowadza się w wolną zasadę przez rozpuszczenie w wodzie, alkalizowanie wodorotlenkiem amonu i ekstrakcję zasadowego roztworu eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje się do otrzymania wolnej zasady w postaci oleju. Substancję oleistą wprowadza się do 25 ml zimnego 90% kwasu mrówkowego. Do zimnej mieszaniny reakcyjnej dodaje się dwadzieścia pięć mililitrów 38% wodnego roztworu formaldehydu i mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu około 12 godzin.

Mieszaninę reakcyjną wlewa się do mieszaniny wody z lodem i alkalizuje rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodu. Zasadowy, wodny roztwór ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do otrzymania substancji oleistej. Przez potraktowanie eterowego roztworu substancji oleistej gazowym chlorowodorem otrzymuje się sól. Po rekrystalizacji z mieszaniny metanol-octan etylu otrzymuje się 3,0 g chlorowodoru α -fenylo-N,N,5-trójmetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 195°C.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

	C	H	N
Obliczone:	61,87	8,16	5,15
Znaleziono:	61,74	8,41	4,98

Przykład V—XV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III otrzymuje

się następujące związki: Maleinian α -4-metylofenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia około 138°C

Wyniki analizy dla wzoru $C_{14}H_{21}N_2 \cdot C_4H_4O_4$.

	C	H	N
Obliczone:	61,52	7,17	3,99
Znaleziono:	61,60	7,38	3,80

Chlorowodorek α -2-chlorofenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 220°C z rozkładem.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{13}H_{18}ClNO_2 \cdot HCl$.

	C	H	N
Obliczone:	53,44	6,55	4,79
Znaleziono:	53,62	6,79	4,97

Chlorowodorek α -4-chlorofenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 219°C z rozkładem.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{13}H_{18}ClNO_2 \cdot HCl$.

	C	H	N
Obliczone:	53,44	6,55	4,79
Znaleziono:	53,44	6,62	4,67

Chlorowodorek α -2,4-dwuchlorofenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 230°C z rozkładem.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2 \cdot HCl$.

	C	H	N	Cl
Obliczone:	47,95	5,26	4,30	32,66
Znaleziono:	48,05	5,49	4,16	32,42

Chlorowodorek α -4-fluorofenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 195—196°C

Wyniki analizy dla wzoru $C_{31}H_{18}FNO_2 \cdot HCl$.

	C	H	N
Obliczone:	56,62	6,95	5,08
Znaleziono:	56,75	7,22	5,30

Chlorowodorek α -4-metoksyfenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 194—195°C.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{14}H_{21}NO_3 \cdot HCl$.

	C	H	N
Obliczone:	58,43	7,71	4,87
Znaleziono:	58,55	7,69	4,73

Chlorowodorek α -2-metylofenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 230°C z rozkładem.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

	C	H	N
Obliczone:	61,87	8,16	5,15
Znaleziono:	61,90	8,42	4,97

Chlorowodorek α -4-benzylksyfenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 210°C z rozkładem.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{20}H_{25}NO_3 \cdot HCl$.

	C	H	N
Obliczone:	66,02	7,20	3,85
Znaleziono:	66,67	7,12	3,81

Chlorowodorek α -4-acetoksyfenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 182—183°C.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{15}H_{21}NO_4 \cdot HCl$.

	C	H	N
Obliczone:	57,05	7,02	4,44
Znaleziono:	57,08	7,06	4,61

Chlorowodorek α -fenylo-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia około 172°C.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

	C	H	N
Obliczone:	60,58	7,82	5,43
Znaleziono:	60,83	7,90	5,58

Chlorowodorek α -fenylo-N,N,4-trójmetylo-m-dioksano-5-metyloaminy.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

	C	H	N
Obliczone:	61,87	8,16	5,15
Znaleziono:	61,63	8,13	5,25

Przykład XVI. Rozdzielenie dl-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy.

(A) Wytwarzanie soli z kwasem dwubenzoiło-l-winowym.

W 4 litrach octanu etylu rozpuszcza się 1106,5 g (5,0 moli) dl-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy. Ogrzewając, rozpuszcza się w 4 litrach octanu etylu 940,8 g (2,5 moli) wodzianu kwasu dwubenzoiło-l-winowego. Następnie ciepły roztwór kwasu winowego dodaje się do roztworu aminy, przy czym natychmiast powstaje olej.

Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 300 ml metanolu i substancję oleistą poddaje się krystalizacji przez ogrzewanie na łaźni parowej. Po odstaniu w ciągu nocy kończy się proces krystalizacji. Otrzymaną sól zbiera się i rekrytalizuje z 5 l octanu etylu z minimalną ilością metanolu niezbędnego do uzyskania roztworu. Krystaliczną sól zbiera się i powtórnie krystalizuje uzyskując 548 g soli 1-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy z kwasem dwubenzoiło-l-winowym o temperaturze topnienia około 132—133°C $[\alpha]_D^{25} +61,40^\circ$ ($c = 1$, etanol).

(B) Chlorowodorek 1-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy.

W wodzie destylowanej wytwarza się zawiesinę 543 g soli 1-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy z kwasem dwubenzoiło-l-winowym i alkalizuje mieszaninę reakcyjną wodorotlenkiem amonu. Alkaliczną mieszaninę ekstrahuje się eterem. Ekstrakt eterowy przemycza się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do otrzymania stałej pozostałości.

210 g otrzymanej substancji stałej wprowadza się do eteru i poddaje działaniu gazowego chlorowodoru. Sól zbiera się i rekrytalizuje z mieszaniny octan etylu — metanol uzyskując 156 g chlorowodoru 1-N,N-dwumetylo- α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy o temperaturze topnienia 202–203°C [α]₂₇₅²⁷ –92,6° (c = 51,825 mg/5 ml; woda).

Wyniki analizy dla wzoru C₁₃H₁₉NO₂ · HCl.

	C	H	N	Cl
Obliczone:	60,58	7,82	5,43	13,75
Znalezione:	60,83	7,58	5,51	13,67

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych m-dioksano-5-metyloamin w postaci racematu ulb optycznie czynnego związku o wzorze 1, w którym R i R¹ oznaczają grupy metylowe, R² i R³ oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe z tym, że nie więcej niż jeden z podstawników R² i R³ oznacza grupę metylową a Ar oznacza grupę fenyłową, chlorowcofenylołą, metoksyfenylołą, metylofenylołą, trójfluorometylofenylołą, acetoksyfenylołą, benzyloksyfenylołą lub 3-pirydylołą, przy czym jeżeli Ar oznacza podstawioną grupę fenylołą, podstawnik znajduje się w pozycji innej niż pozycja meta oraz ich soli addycyjnych z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym Ar, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, otrzymany oksym redukuje się do związku o wzorze 3, w którym Ar, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, po czym związek o wzorze 3 poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -fenylo-N,N,5-trójmetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-benzoilo-5-metylo-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą a otrzymany oksym redukuje się do α -fenylo-5-metylo-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -fenylo-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-benzoilo-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje się do α -fenylo-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -4-metylofenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-4-metylobenzoilo/-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje się do α -4-metylofenylo/-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -fenylo-N,N,4-trójmetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-benzoilo-4-metylo-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje się do α -fenylo-4-metylo-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w

przypadku wytworzenia α -3-pirydylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, keton m-dioksanowo-3-pirydyloowy poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje się do α -3-pirydylo/-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -2-chlorofenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-2-chlorobenzoilo/-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje się do α -2-chlorofenylo/-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -4-acetoksyfenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-4-chlorotoksybenzoilo/-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje się do α -4-chlorofenylo/-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -2,4-dwuchlorofenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-2,4-dwuchlorobenzoilo/-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje się do α -2,4-dwuchlorofenylo/-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -4-fluorofenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-4-fluorobenzoilo/-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje się do α -4-fluorofenylo/-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -4-metoksyfenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-4-metoksybenzoilo/-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje się do α -4-metoksyfenylo/-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

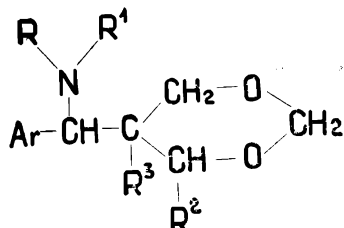
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -2-metylofenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-2-metylobenzoilo/-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje się do α -2-metylofenylo/-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -4-benzyloksyfenylo/-N,N-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-4-benzyloksybenzoilo/-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje się do α -4-benzyloksyfenylo/-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

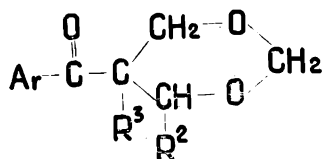
14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania α -4-acetoksyfenylo/-N,N-

-dwumetylo-m-dioksano-5-metyloaminy, 5-/4-acetoksybenzoilo/-m-dioksan poddaje się reakcji z hydroksyloaminą, a otrzymany oksym redukuje

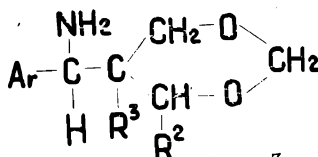
się do α-/4-acetoksyfenylo/-m-dioksano-5-metyloaminy, którą poddaje się reakcji z formaldehydem i kwasem mrówkowym.



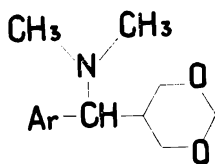
Wzór 1



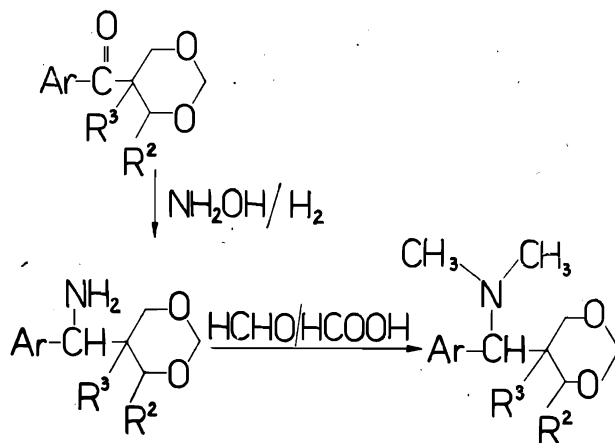
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Schemat

ERRATA

wiersz 17, łam 14.

jest: przypadku wytwarzania α-(4-acetoksyfenylo)
powinno być: przypadku wytwarzania α-(4-chlorofenylo)