



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.06.1970 (P. 141534)

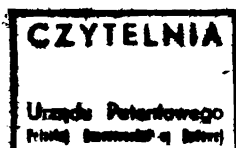
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.04.1976

MKP C07d 99/06

Int. Cl.² C07D 417/04



Twórcy wynalazku: Witold E. Hahn, Bogdan Rybczyński, Jan Epszajn,
Wiktor Dawid

Uprawniony z patentu: Uniwersytet Łódzki, Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania nowych N-podstawionych pochodnych 5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimidu-2,3

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N-podstawionych pochodnych 5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimidu-2,3 o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę alkilową, cykloalkilową, alkenyloalkilową, aralkilową, karboksyalkilową, acyloarylową, karboksyarylową, tiazolilową i hydroksylową.

Opisane dotychczas pochodne 5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimidu-2,3 o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, gdzie R oznacza grupy: 2-hydroksyetylową, 2-dwumetyloaminoetylową, fenylową, p-tolilową, o- i p-chlorofenylową, m-trójkfluorometylofenyloową, m- i p-nitrofenyloową, o-, m- i p-metoksyfenyloową, 2,5-dwumetoksyfenyloową, o-, m- i p-hydroksyfenyloową, o-, m- i p-aminofenyloową, p-dwumetyloaminofenyloową, p-dwuetyloaminofenyloową, p-anilinofenyloową, p-acetamidofenyloową, m-pirydyloową, 2-benzotiazolilową, otrzymuje się w wyniku ogrzewania roztworu bezwodnika 5,6-dihydro-p-ditiinodwukarboksylowego-2,3 i amin pierwszorzędowych w alkoholu etylowym w obecności katalistycznych ilości kwasu octowego. Sposób ten wymaga jednak stosowania amin pierwszorzędowych wolnych od zanieczyszczeń aminami drugorzędowymi.

Sposobem według wynalazku poddaje się bezwodnik 5,6-dihydro-p-ditiinodwukarboksylowy-2,3 reakcji z aminą pierwszorzędową o wzorze H_2N-R , w którym R posiada wyżej podane znaczenie, w środowisku kwasu octowego lub zasad pirydynowych.

2

W przypadku prowadzenia reakcji w środowisku kwasu octowego ogrzewa się bezwodnik 5,6-dihydro-p-ditiinodwukarboksylowy-2,3 z nadmiarem aminy pierwszorzędowej alifatycznej, aromatycznej, lub aromatyczno-alifatycznej w kwasie octowym, po czym po oziębieniu masy poreakcyjnej odsącza się wykrystalizowany produkt, przemycza wodą, ewentualnie z dodatkiem alkoholu i krystalizuje z rozpuszczalnika organicznego, korzystnie z alkoholu etylowego lub kwasu octowego. Aminę pierwszorzędową można stosować w postaci chlorowodoru, prowadząc reakcję w obecności octanu sodowego. Sposób ten pozwala na używanie amin pierwszorzędowych zanieczyszczonych aminami drugorzędowymi, które po wykrystalizowaniu produktu reakcji pozostają w roztworze i przechodzą do przesączu.

W przypadku prowadzenia reakcji w środowisku zasad pirydynowych ogrzewa się bezwodnik 5,6-dihydro-p-ditiinodwukarboksylowy-2,3 z aminą pierwszorzędową w roztworze zasad pirydynowych, takich jak pirydyna lub α -pikolina, które jako znane katalizatory acylowania przyspieszają reakcję. Po oziębieniu odsącza się wytrącone kryształy, przemycza je rozcieńczonym kwasem solnym i krystalizuje z odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego, korzystnie z kwasu octowego, alkoholu etylowego lub cykloheksanu.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się z dobrą wydajnością wiele nowych pochodnych 5,6-di-

hydro-p-ditiinokarbonimidu-2,3, działających hamująco bądź pobudzająco na czynności ośrodkowego układu nerwowego. Niektóre z nich odznaczają się niewielką toksycznością i mogą znaleźć zastosowanie jako leki psychotropowe. Otrzymane tym sposobem związki odznaczają się dużą czystością.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady, nie ograniczając zakresu jego stosowania. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 3,76 g bezwodnika 5,6-dihydro-p-ditiinodwukarboksylowego-2,3 i 3,0 cm³ 33%-owego wodnego roztworu metyloaminy w 10 cm³ kwasu octowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu odsąca się wykrystalizowany osad, przemywa wodą i metanolem, a następnie suszy. Uzyskuje się 3,9 g (97% wydajności) N-metylo-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimidu-2,3. Po krystalizacji z alkoholu etylowego otrzymuje się żółte igły o temperaturze topnienia 172,5°.

W taki sam sposób otrzymuje się:

N-etylo-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimid-2,3 z wydajnością 93%, który po krystalizacji z alkoholu etylowego topi się w temperaturze 159°,

N-izopropyl-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimid-2,3 z wydajnością 84%, który po krystalizacji z alkoholu etylowego topi się w temperaturze 167—167,5°,

N-allylo-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimid-2,3 z wydajnością 97%, który po krystalizacji z alkoholu etylowego topi się w temperaturze 153—154°,

N-cykloheksylo-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimid-2,3 z wydajnością 96%, który po krystalizacji z alkoholu etylowego topi się w temperaturze 174—174,5°,

N-benzyl-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimid-2,3 z wydajnością 98%, który po krystalizacji z alkoholu etylowego topi się w temperaturze 142,5—143°,

N-karboksymetylo-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimid-2,3, z wydajnością 92%, który po krystalizacji z mieszaniny alkohol etylowy — woda topi się w temperaturze 238,5—240°,

N-(4-karboksyfenylo)-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimid-2,3 z wydajnością 85%, który po krystalizacji z kwasu octowego topi się z rozkładem w temperaturze 259—260°,

N-(3-karboksyfenylo)-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimid-2,3 z wydajnością 90%, który po krystalizacji z kwasu octowego topi się w temperaturze 281—282°,

N-(2-karboksyfenylo)-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimid-2,3 z wydajnością 92%, który po krystalizacji z kwasu octowego topi się w temperaturze 228—229°,

N-(2-pirydylo)-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimid-2,3 z wydajnością 55%, który po krystalizacji z kwasu octowego topi się w temperaturze 194—195°,

N-(2-tiazolilo)-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimid-2,3 z wydajnością 68%, który po krystalizacji z alkoholu etylowego topi się w temperaturze 200—201°.

Przykład II. Mieszaninę 7,52 g bezwodnika 5,6-dihydro-p-ditiinodwukarboksylowego-2,3, 4,17 g chlorowodoru hydroksyloaminy, 4,5 g octanu sodu i 11 cm³ kwasu octowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny. Po oziębieniu odsąca się osad,

miesza z 50 cm³ wody, powtórnie sączy i suszy. Otrzymuje się 6,32 g (78% wydajności) N-hydroksy-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimidu-2,3. Po krystalizacji z alkoholu etylowego uzyskuje się czerwone kryształy o temperaturze topnienia 224—226,5°.

Przykład III. Roztwór 3,76 g bezwodnika 5,6-dihydro-p-ditiinodwukarboksylowego-2,3 i 4,1 g 4-aminoacetofenonu w 10 cm³ α-pikoliny ogrzewa się do wrzenia w ciągu 15 minut. Po oziębieniu odsąca się osad, przemywa rozcieńczonym kwasem solnym, następnie wodą i suszy. Otrzymuje się 5,8 g (95% wydajności) N-(4-acetylofenylo)-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimidu-2,3, który krystalizuje z kwasu octowego w postaci żółtych igiełek o temperaturze topnienia 218—218,5°.

Przykład IV. Roztwór 3,76 g bezwodnika 5,6-dihydro-p-ditiinodwukarboksylowego-2,3 i 4,2 cm³ 2-(dwuetyloamino)-etyloaminy w 5 cm³ pirydyny ogrzewa się do wrzenia w ciągu 15 minut. Po oziębieniu odsąca się wykrystalizowany osad, a przesącz zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość po odparowaniu pirydyny łączy się z poprzednio otrzymanym osadem, rozpuszcza w chloroformie i otrzymany roztwór przepuszcza przez warstwę tlenku glinu. Po oddestylowaniu chloroformu otrzymuje się 4,5 g (95% wydajności) N-2-(dwuetyloamino)-etylo-5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimidu-2,3, który po krystalizacji z cykloheksanu topi się w temperaturze 85—86°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych N-podstawionych pochodnych 5,6-dihydro-p-ditiinokarbonimidu-2,3 o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę alkilową, cykloalkilową, alkenyloalkilową, aralkilową, karboksyalkilową, acyloarylową, karboksyarylową, tiazolilową i hydroksyloową, **znamienny tym**, że bezwodnik 5,6-dihydro-p-ditiinodwukarboksylowy-2,3 poddaje się, w środowisku kwasu octowego lub zasad pirydynowych, reakcji z aminą pierwszorzędową alifatyczną, aromatyczną albo alifatycznoaromatyczną o wzorze ogólnym H₂N-R, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, użytą ewentualnie w postaci chlorowodoru.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku prowadzenia reakcji w środowisku kwasu octowego stosuje się ewentualnie aminy pierwszorzędowe zanieczyszczone aminami drugorzędowymi.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku użycia aminy pierwszorzędowej w postaci chlorowodoru reakcję prowadzi się w środowisku kwasu octowego w obecności octanu sodu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zasady pirydynowe stosuje się pirydynę lub α-pikolinę.

5. Sposób według zastrz. 1 lub 2 lub 3 lub 4, **znamienny tym**, że produkt reakcji krystalizuje się z rozpuszczalnika organicznego, korzystnie z alkoholu etylowego, kwasu octowego lub cykloheksanu.

80724

