



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.05.77 (P. 198510)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 23.04.79

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1982

Int. Cl.²
C07C 149/42
C07C 149/43

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Mieczysław Mąkosza, Maria Ludwikow, Leszek Krzywosiński, Krystyna Ernest, Halina Homrowska

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa; Politechnika Warszawska, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych estrów kwasów 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowy¹

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów aminoalkilowych kwasów 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowych-1 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższe rodniki alkilowe nasycone lub nienasycone i łącznie z atomem azotu mogą tworzyć pierścień heterocykliczny, n oznacza liczbę całkowitą 2-5, a m oznacza 2 lub 3, ich soli addycyjnych z kwasami.

Estry te lub ich sole wykazują silne działanie miejscowo-znieczulające, zarówno powierzchniowe, jak i nasiękowe i przewodowe, zbliżone lub silniejsze od działania lignokainy, przy szybszym znieczuleniu i około dwukrotnie mniejszej toksyczności. Dawka wywołująca drgawki jest czterokrotnie większa, a zaburzenia sprawności ruchowej zwierząt doświadczalnych trwają krócej i występują po dawce trzykrotnie większej od dawki lignokainy.

Sposobem według wynalazku kwas 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowy-1 o wzorze ogólnym 2, w którym n ma podane znaczenie, przekształca się w znany sposób w halogenek kwasowy, który następnie poddaje się działaniu aminoalkoholu o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i m mają podane znaczenie albo przekształca się w znany sposób w niski ester alkilowy, który następnie poddaje się transestryfikacji za pomocą aminoalkoholu o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i m mają podane znaczenie, albo przekształca się w znany sposób w sól metalu alkalicznego, którą następnie poddaje się działaniu halogenku aminoalkilowego o wzorze

2

ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i m mają podane znaczenie, a X oznacza halogen, albo też wymienioną sól metalu alkalicznego poddaje się działaniu dwuhaloalkanu o wzorze ogólnym 5, w którym m ma podane znaczenie, a X oznacza halogen, po czym otrzymany związek poddaje się działaniu aminy o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 i R_2 mają podane znaczenie.

Otrzymany produkt wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób, po czym ewentualnie przekształca w sól addycyjną z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.

Wyjściowe kwasy 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowe-1 otrzymuje się znanymi sposobami, np. na drodze alkalicznej hydrolizy odpowiednich nitryli.

Przykład I. Do roztworu 1,9 g (0,01 m) kwasu 1-S-fenylocyklopropanokarboksylowego-1 w 15 ml benzenu dodano 5 ml chlorku tionylu i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 1,5 godziny, następnie odparowano nadmiar chlorku tionylu i rozpuszczalnik, a do pozostałości dodano 10 ml N,N-dwuetiloaminoetanolu rozpuszczonego w 15 ml benzenu i ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze 60°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika mieszaninę rozcieńczono wodą, powstały olej ekstrahowano benzenem, ekstrakty przemityto wodą i po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika nasycono gazowym chlorowodorem, otrzymując 2,8 g chlorowodoru estru N,N-dwuetiloaminoetylowego kwasu 1-S-fenylocyklopropanokarboksylowego-1 o tempera-

turze topnienia 108—109°C, co stanowi 85% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 4,4 g (0,02 m) estru metylowego kwasu 1-S-fenylocyklobutanokarboksylowego-1 rozpuszczono w 50 ml benzenu, azeotropowo oddestylowano wodę, a do pozostałości dodano 0,5 g sodu metalicznego, a następnie 2,5 g świeżo destylowanego N,N-dwumetyloaminoetanolu, oddestylowano alkohol metylowy, a pozostały roztwór wysycono gazowym chlorowodorem, otrzymując 4,6 g chlorowodoru estru N,N-dwumetyloaminoetylowego kwasu 1-S-fenylocyklobutanokarboksylowego-1 o temperaturze topnienia 117°C, co stanowi 73% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Do roztworu 5 g (0,02 m) soli sodowej kwasu 1-S-fenylocyklopentanokarboksylowego-1 zawieszanej w 50 ml acetonitrylu dodano 6,3 g (0,04 m) 1-bromo-3-chloropropanu i ogrzewano w ciągu 3 godzin w temperaturze 80°C. Następnie odsączono osad soli, odparowano rozpuszczalnik i do powstałego estru γ -chloropropylowego kwasu 1-S-fenylocyklopentanokarboksylowego-1 dodano 10 ml dwuetyloaminy rozpuszczonej w 30 ml benzenu. Całość ogrzewano w ciągu 3 godzin w temperaturze 80°C, a następnie odprowadzano rozpuszczalnik, dodano wody, zalkalizowano 10% roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahowano benzenem. Ekstrakty benzenowe osuszono, a następnie dodano do roztworu kwasu szczawiowego w eterze. Otrzymano 5,1 g szczawianu estru N,N-dwuetyloaminopropylowego kwasu 1-S-fenylocyklopentanokarboksylowego-1 o temperaturze topnienia 110°C, co stanowi 60% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Do zawiesiny 10,4 g (0,04 m) soli sodowej kwasu 1-S-fenylocykloheksanokarboksylowego-1 w 20 ml benzenu dodano roztwór 7,3 g (0,06 m) chlorku γ -N,N-dwumetyloaminopropylowego w 20 ml benzenu i ogrzewano mieszaninę w ciągu 5 godzin w temperaturze 80°C. Następnie odsączono osad soli nieograniczonej, a roztwór benzenowy estru N,N-dwumetyloaminopropylowego kwasu 1-S-fenylocykloheksanokarboksylowego-1 poddano reakcji z benzenowym roztworem chlorowodoru, otrzymując 9 g chlorowodoru estru N,N-dwumetyloaminopropylowego kwasu 1-S-fenylocykloheksanokarboksylowego-1 o temperaturze topnienia 143°C, co stanowi 63% wydajności teoretycznej.

Przykład V. Do roztworu 3,8 g (0,02 m) kwasu 1-S-fenylocyklopropanokarboksylowego-1 w 15 ml benzenu dodano 5 ml chlorku tionylu i ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin, następnie odparowano nadmiar chlorku tionylu i rozpuszczalnik, a do pozostałości dodano 10 ml piperydynoetanolu, rozpuszczonego w 15 ml benzenu i ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika mieszaninę rozcieńczono wodą, powstały olej ekstrahowano benzenem, ekstrakty przemyto kolejno wodą, rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym i znów wodą, a po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika dodano roztworu eterowego kwasu bursztynowego, otrzymując 6,5 g bursztynianu estru piperydinoetylowego kwa-

su 1-S-fenylocyklopropanokarboksylowego-1 o temperaturze topnienia 216—217°C, co stanowi 76% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych estrów aminoalkilowych kwasów 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowych-1 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższe rodniki alkilowe nasycone lub nienasycone i łącznie z atomem azotu mogą tworzyć pierścień heterocykliczny, n oznacza liczbę całkowitą 2—5, a m oznacza 2 lub 3, lub ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że kwas 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowy-1 o wzorze ogólnym 2, w którym n ma podane znaczenie, przekształca się w znany sposób w halogenek kwasowy, który następnie poddaje się działaniu aminoalkoholu o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i m mają podane znaczenie, po czym produkt w znany sposób wyodrębnia się i ewentualnie przekształca w sól addycyjną z kwasami.

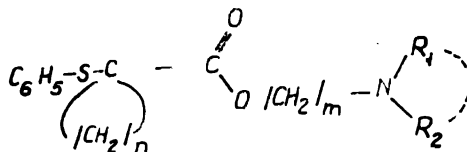
2. Sposób wytwarzania nowych estrów aminoalkilowych kwasów 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowych-1 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższe rodniki alkilowe nasycone lub nienasycone i łącznie z atomem azotu mogą tworzyć pierścień heterocykliczny, n oznacza liczbę całkowitą 2—5, a m oznacza 2 lub 3, lub ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że kwas 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowy-1 o wzorze ogólnym 2, w którym n ma podane znaczenie, przekształca się w znany sposób w niski ester alkilowy, który następnie poddaje się transestryfikacji za pomocą aminoalkoholu o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i m mają podane znaczenie, po czym produkt w znany sposób wyodrębnia się i ewentualnie przekształca w sól addycyjną z kwasami.

3. Sposób wytwarzania nowych aminoalkilowych kwasów 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowych-1 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższe rodniki alkilowe nasycone lub nienasycone i łącznie z atomem azotu mogą tworzyć pierścień heterocykliczny, n oznacza liczbę całkowitą 2—5, a m oznacza 2 lub 3, lub ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że kwas 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowy-1 o wzorze ogólnym 2, w którym n ma podane znaczenie, przekształca się w znany sposób w sól metalu alkalicznego, którą poddaje się następnie działaniu halogenku aminoalkilowego o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i m mają podane znaczenie, a X oznacza halogen, po czym produkt w znany sposób wyodrębnia się i ewentualnie przekształca w sól addycyjną z kwasami.

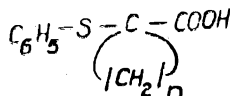
4. Sposób wytwarzania nowych estrów aminoalkilowych kwasów 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowych-1 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższe rodniki alkilowe nasycone lub nienasycone i łącznie z atomem azotu mogą tworzyć pierścień heterocykliczny, n oznacza liczbę całkowitą 2—5, a m oznacza 2 lub 3, lub ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że kwas 1-S-fenylocykloalkanokarboksylowy-1 o wzorze ogólnym 2, w którym n ma podane znaczenie, przekształca

się w znany sposób w sól metalu alkalicznego, którą następnie poddaje się działaniu dwuhaloalkanu o wzorze ogólnym 5, w którym m ma podane znaczenie, a X oznacza halogen, a otrzymany związek

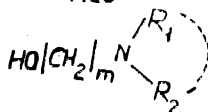
poddaje się działaniu aminy o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 i R_2 mają podane znaczenie, po czym produkt w znany sposób wyodrębnia się i ewentualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasami.



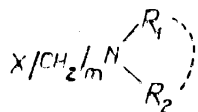
Wzór 1



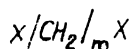
Wzór 2



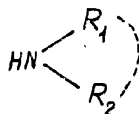
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6