



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56 808

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 01.VI.1965 (P 122 784)

Pierwszeństwo: 17.III.1965 Belgia

Opublikowano: 15.III.1969

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c 103/30

UKD

Właściciel patentu: Madan AG, Chur (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania amidów kwasów arylooctowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych amidów kwasów arylooctowych o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik alkilowy lub aralkoksyloowy, w których alkil zawiera 1—8 atomów węgla, rodnik alkalkoksyloowy o 4—8 atomach C albo rodnik cykloalkilowy lub cykloalkalkoksyloowy, w których cykloalkil zawiera 5 lub 6 atomów węgla, albo rodnik alkenyloksyloowy o 2—8 atomach węgla lub rodnik cykloalkiloalkalkoksyloowy, w którym cykloalkil zawiera 5 lub 6 atomów węgla, a alkoksyl 1—8 atomów węgla, R' oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy a R'' i R''' oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 5—8 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 5—6 atomach węgla.

Stwierdzono, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują aktywność terapeutyczną w zastosowaniu medycznym i weterynaryjnym, a także w fitofarmaceutyce, a mianowicie wykazują działanie uśmierzające, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne, uspakajające i zmniejszające ilość cholesterolu we krwi. Toksyczność tych związków jest bardzo mała.

Znane jest wytwarzanie amidów kwasów fenylalkilokarboksylowych, na przykład z opisu patentowego NRF nr 1 166 766, lecz amidy te nie pokrywają się z nowymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku. Dotychczas do wytwarzania amidów kwasów fenylalkilokarboksylowych stosowano jako substancje wyjściowe ha-

2

logenki tych kwasów, natomiast w sposobie według wynalazku stosuje się oprócz chlorków również estry.

Według wynalazku amidy kwasów arylooctowych o wzorze przedstawionym na rysunku wytwarza się na drodze reakcji chlorku lub estru kwasu arylooctowego podstawionego podstawnikami R i R' zgodnie z powyżej podaną definicją, z aminą o wzorze ogólnym R''R'''NH, w którym R'' i R''' mają wyżej podane znaczenie. Korzystnie poddaje się reakcji amoniak z chlorkiem podstawionego kwasu arylooctowego, otrzymanym przez reakcję podstawionego kwasu arylooctowego z chlorkiem tionylu, pięciochlorkiem fosforu lub innym chlorkiem niemetalu.

Korzystnie również reakcji poddaje się amoniak z estrem podstawionego kwasu arylooctowego. Korzystne właściwości mają także związki otrzymane w reakcji chlorku podstawionego kwasu arylooctowego z alkilo- lub cykloalkiloaminą albo z dwualkilo- lub dwucykloalkiloaminą.

Amidy otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się same lub w mieszaninie z innymi substancjami o podobnym lub innym działaniu do wytwarzania produktów farmaceutycznych.

Jeżeli na przykład w przypadku p-n-butylksofenylacetamidu wartość LD 50 per os dla myszy jest większa od 4000 mg/kg, to wartość ED 50 dla myszy (znieczulenie: metoda Blate'a) wynosi 17

mg/gG, a działanie przeciwzapalne (metodą Bénitza i Hall'a) wynosi 20%.

Przykład: Do 104 g kwasu p-n-butyloksyfenylooctowego w 100 ml eteru dodaje się po kropki w trakcie mieszania 101 g chlorku tionylu. Mieszanie ogrzewa się na łaźni wodnej do temperatury 70—80° w ciągu 30 minut. Następnie oddestylowuje się eter i nadmiar chlorku tionylu.

Otrzymany surowy chlorek kwasowy dodaje się do 300 ml stężonego amoniaku. Reakcja jest gwałtowna i prowadzi się ją w kąpieli z lodem przy energicznym mieszanii. Surowy produkt przekryształizowuje się kilkakrotnie z etanolu. Otrzymuje się 58 g p-n-butyloksyfenyloacetamid w postaci białej substancji o temperaturze topnienia 186—187, z wydajnością 56%.

Przykłady amidów wytwarzanych sposobem według wynalazku są niżej przytoczone, przy czym wykaz ten nie stanowi żadnego ograniczenia wytwarzanych związków:

p-n-amyloksyfenyloacetamid, temperatura topnienia 149—150°,
p-izobutyloksyfenyloacetamid, temperatura topnienia 178—179°,
p-izoamyloksyfenyloacetamid, temperatura topnienia 176—178°,
p-n-butyloksy-m-metylofenyloacetamid,
p-II-rzęd.-butyloksyfenyloacetamid,
p-izopropyloksyfenyloacetamid,
p-n-propyloksyfenyloacetamid,
p-cykloheksyloetyloksyfenyloacetamid,
p-feniloetyloksyfenyloacetamid,
p-2-(etylo)-butyloksyfenyloacetamid,
p-cykloheksyloksyfenyloacetamid,
p-cyklopentyloksyfenyloacetamid,
p-n-oktyloksyfenyloacetamid, temperatura topnienia 142—144°,
p-n-heksyloksyfenyloacetamid,
p-hydrocynamyloksyfenyloacetamid,
p-n-cetyloksyfenyloacetamid,
p-alliloksyfenyloacetamid.

Amidy N-alkilowane można także otrzymać przez działanie alkiloaminami na chlorek kwasowy

odpowiedniego podstawionego kwasu arylooctowego.

W ten sposób wytwarza się:

N-etylo-p-n-butyloksyfenyloacetamid, temperatura topnienia 64—66°,
N-etylo-p-izobutyloksyfenyloacetamid, temperatura topnienia 83—85°,
N-metylo-p-n-oktyloksyfenyloacetamid, temperatura topnienia 78—80°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania amidów kwasów arylooctowych o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza rodnik alkilowy lub aralkoksyloowy, w których alkil zawiera 1—8 atomów węgla, rodnik alkoksylowy o 4—8 atomach C, albo rodnik cykloalkilowy lub cykloalkoksyloowy, w których cykloalkil zawiera 5 lub 6 atomów węgla, albo rodnik alkenyloksylowy o 2—8 atomach węgla lub rodnik cykloalkiloalkoksyloowy, w którym cykloalkil zawiera 5 lub 6 atomów węgla, a alkoksyl 1—8 atomów węgla, R' oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a R'' i R''' oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 5—8 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 5—6 atomach węgla, **znamienny tym**, że chlorek lub ester kwasu arylooctowego podstawionego podstawnikami R i R' zgodnie z powyżej podaną definicją, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym R''R'''NH, w których R'' i R''' mają wyżej podane znaczenie.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorek podstawionego kwasu arylooctowego poddaje się reakcji z amoniakiem.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester podstawionego kwasu arylooctowego poddaje się reakcji z amoniakiem.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorek podstawionego kwasu arylooctowego poddaje się reakcji z alkilo- lub cykloalkiloaminą albo z dwualkilo- lub dwucykloalkiloaminą.

