



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1443797** **A3**

(51)4 с 07 с 103/19

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 4027356/23-04

(22) 24.04.86

(31) 8506335

(32) 25.04.85

(33) FR

(46) 07.12.88. Бюл. № 45

(71) П.Ф. Медикаман (FR)

(72) Бернар Бонно, Анри Кусс,
Жильбер Музен, Жан-Франсуа Патуазо
(FR)

(53) 547.512.07 (088.8)

(56) Патент Франции № 2508035,
кл. С 07 с 103/19, опублик. 1982.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ХЛОРИДРАТА
2-(АМИНОМЕТИЛ)-N,N-ДИЭТИЛ-1-ФЕНИЛ-
ЦИКЛОПРОПАНАМИДА (Z)

(57) Изобретение касается амилов
карбоновых кислот, в частности спо-
соба получения хлоргидрата 2-(ами-
нометил)-N,N-диэтил-1-фенилциклопро-
панамида (Z), который может быть ис-
пользован в химико-фармацевтической
промышленности. Цель - повышение вы-
хода целевого продукта. Синтез це-

левого продукта ведут реакцией 1-фе-
нил-2-оксо-3-оксабицикло[3.1.3]гекса-
на с фталимидом калия в среде диме-
тилформамида или диметилсульфоксида,
или 2-метилпирролидона, или диметил
ацетамида при 135-200°C с выделением
2-(фталимидометил)-1-фенилциклопро-
панкарбоновой кислоты. Последнюю
обрабатывают тионил- или оксалилхло-
ридом при кипячении, а образовавший-
ся хлорангидрид 2-(фталимидометил)-1-
-фенилциклопропанкарбоновой кислоты
вводят в реакцию с диэтиламином в
среде CH_2Cl_2 или CHCl_3 . Полученный
N,N-диэтил-2-(фталимидометил)-1-фе-
нилциклопропанамид подвергают дейст-
вию низшего алкил- или оксалкилами-
на и образовавшийся 2-(аминометил)-
-N,N-диэтил-1-фенилциклопропанамид
обрабатывают HCl с получением целе-
вого хлоргидрата. Способ позволяет
проводить процесс с выходом на пер-
вой стадии 15-61%, на второй стадии
до 82% и на третьей стадии 67-83%.
2 табл.

(19) **SU** (11) **1443797** **A3**

РПФ-К

Изобретение относится к улучшенному способу получения хлоргидрата 2-(аминометил)-N,N-диэтил-1-фенилциклопропана (2) (лекарственного препарата мидалципра), который может найти применение в химико-фармацевтической промышленности.

Цель изобретения - повышение выхода целевого продукта.

Пример 1. 1-Фенилфталимидо-2-метил-1-циклопропанкарбоновая кислота (2).

Суспензию 52,56 г (0,3 моль) 1-фенил-2-оксо-3-оксабицикло (3:1:3) гексана и 61 г (0,33 моль) фталимида калия в 270 мл диметилформамида выдерживают при перемешивании при 150°C в течение 12 ч.

Полученный раствор после охлаждения до комнатной температуры выливают в 1000 мл воды. После экстракции этилацетатом водную фазу подкисляют уксусной кислотой, потом охлаждают льдом. Кислоту, которая кристаллизуется, отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола, получают 62,6 г вышеуказанного соединения (выход 65%).

Хроматография в тонком слое: (дву- окись кремния - CF 254 Мерк) Rf = 0,6 (хлороформ 85 - метанол 15).

ИК: (KBr) ν C = 0: 1775, 1710 и 1650 см⁻¹.

ПМР-спектр (CDCl₃): δ , м.д. (TMC) 1,1 - 2 (м, 3H, циклопропановые); 3,9 (d, 2H, CH₂N); 7,15 (s, 5H, ароматические); 7,75 (s, 4H, ароматические).

Описываемый процесс может быть осуществлен в растворителях, указанных в табл. 1.

Пример 2. N,N-Диэтил-1-фенил-2-фталимидометилциклопропанамид.

В 30 мл хлористого тионила при перемешивании при комнатной температуре добавляют 16,2 г (0,05 моль) 1-фенилфталимидо-2-метилциклопропанкарбоновой кислоты. Получают раствор через 2 ч при комнатной температуре. На этой стадии может быть использован оксалилхлорид, процесс ведут при температуре кипения.

Затем раствор кипятят в течение 2 ч. После удаления избытка хлористого тионила сырой хлорангидрид в растворе в 50 мл хлористого метилена вводят по каплям в раствор 10,3 мл (0,1 моль) диэтиламина в 150 мл хло-

ристого метилена при перемешивании и охлаждении ледяной баней. Выдерживают в течение ночи при перемешивании при комнатной температуре, полученный раствор промывают водой, сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Добавлением простого изо- пропилового эфира получают 15,4 г указанного соединения (выход 82%). Т.пл. 131°.

Хроматография в тонком слое (дву- окись кремния CF 254 Мерк); Rf = 0,66 (хлороформ 95 - метанол 5).

ИК: (KBr) ν C = 0: 1630, 1705 и 1770 см⁻¹.

ПМР-спектр (CDCl₃): δ , м.д. (TMC): 0,65 (t, 3H, CH₃); 1,15 (t, 3H, CH₃); 1,25 (м, 1H, циклопропановые); 1,5-2,3 (м, 2H, циклопропановые); 3-3,7 (м, 5H, CH₂N, цикло-CH-N); 4,15 (dd, 1H, цикло-CH-N); 7,1 (s, 5H, ароматические); 7,6 (м, 4H, ароматические). Сравнимые результаты получают, заменяя хлористый метилен хлороформом.

Пример 3. Хлоргидрат 2-(аминометил)-N,N-диэтил-1-фенилциклопропанамид.

а) Суспензию 18,82 г (0,05 моль) соединения по примеру 2 в 95 мл водного 40%-ного раствора метиламина выдерживают при перемешивании при комнатной температуре в течение 5 ч.

Суспензию экстрагируют 3 раза этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, сушат сульфатом натрия. Фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении. После добавления раствора соляной кислоты в этаноле, затем простого эфира получают 10 г кристаллов целевого соединения (выход 71%). Т.пл. 180°.

Хроматография в тонком слое: (дву- окись кремния - GF 245 Мерк).

Rf = 0,43 (хлороформ 84 - метанол 14).

ИК: (KBr) ν C = 0: 1610 см⁻¹.

ПМР-спектр (D₂O): δ , м.д. (TMC): 0,8 (t, 3H, CH₃); 1,15 (t, 3H, CH₃); 1,5-2,1 (м, 3H, циклопропановый); 3-3,7 (м, CH₂N); 7,3 (s, ароматические).

б) Суспензию 60 г (0,159 моль) соединения по примеру 2 в 60 мл этаноламина выдерживают в течение 1 ч при 90°C при перемешивании.

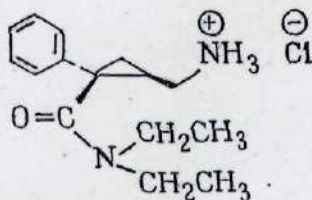
После добавления 300 мл ледяной воды экстрагируют 3 раза этилацетатом.

Органическую фазу промывают водой, сушат сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель при пониженном давлении.

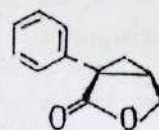
После добавляя 3 н соляной кислоты в этаноле, затем простого эфира получают 39,7 г кристаллов целевого соединения (выход 88%). Т.пл. 178-180°C. В сходных условиях использованы различные оксиалкиламина (таблица 2).

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения хлоргидрата 2-(аминометил)-N,N-диэтил-1-фенилциклопропанамида (Z) на основе 1-фенил-2-оксо-3-оксабицикло (3,1,3) гексана и тионилхлорида формулы



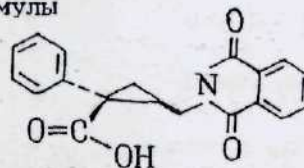
на основе 1-фенил-2-оксо-3-оксабицикло (3,1,3) гексана формулы



5

и тионилхлорида, отличающийся тем, что, с целью повышения выхода целевого продукта, 1-фенил-2-оксо-3-оксабицикло (3,1,3) гексан подвергают взаимодействию с фталимидом калия в диметилформамиде или в диметилсульфоксиде, или в 2-метилпирролидоне, или в диметилацетамиде при 135-200°C, выделенную 2-(фталимидометил)-1-фенилциклопропановую кислоту формулы

20



25

обрабатывают тионил- или оксалилхлоридом при кипячении, образующийся хлорангидрид 2-(фталимидометил)-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты вводят в реакцию с диэтиламином в хлористом метиле или хлороформе, полученный N,N-диэтил-2-(фталимидометил)-1-фенилциклопропанамид подвергают действию низшего алкил- или оксиалкиламина и образующийся 2-(аминометил)-N,N-диэтил-1-фенилциклопропанамид действием соляной кислоты переводят в целевой хлоргидрат.

30

Т а б л и ц а 1

Единица, моль	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Излишек фталимида, %	Выход, %	Температура плавления, °C
2/100	ДМФА	150	8	10	33	182-183
2/100	"	150	11	10	54	180
2/100	"	150	18	10	57	182
2/100	"	150	8	50	51	170-175
2/100	"	165	8	10	61	175
2/100	Метилпирролидон	200	8	10	15	185
5/100	ДМСО	135	5	10	46	180

Т а б л и ц а 2

Оксиалкиламин	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
Этаноламин	-	80	0,5	76
Этаноламин	-	80	1	75
Этаноламин	ОН	78	2	67
Этаноламин	-	90	0,5	77
Этаноламин	-	100	0,5	76
Этаноламин	-	80	2	83
Этаноламин	-	80	4	79
Изопропаноламин	-	80	3	74
Пропаноламин	-	80	3	74

Редактор Н. Лазаренко	Составитель В. Волкова Техред Л. Олийнык	Корректор Г. Решетник
Заказ 6402/58	Тираж 370	Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4