

KRALJEVINA JUGOSLAVIJA

UPRAVA ZA ZAŠTITU

KLASA 30 (6)



INDUSTRIJSKE SVOJINE

IZDAN 1 NOVEMBRA 1938.

PATENTNI SPIS BR. 14396

Fabriques de Produits de Chimie Organique de Laire, Issy (Seine) Francuska.

Postupak za spravljanje policikličnih amida.

Prijava od 15 oktobra 1937.

Važi od 1 maja 1938.

Danas su među cikličnim amidima poznati različiti derivati amida nikotinske kiseline ili opštije piridin-karboksilnih kiselina, koji derivati imaju terapeutske osobine.

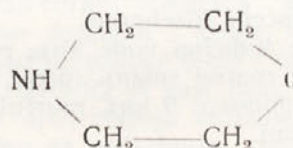
Naročito engleski patent br. 184.625 od 7. juna 1921 i američki patent 1.403.117, koji je prijavljen 10. januara 1922, kao i američki patent 1.617.332 od 15. februara 1927, opisuju dialkamilamide nikotinske kiseline (dietilamid, dipropilamid, diamilamid, dialilamid, metilpropilamid, etilpropilamid, etilbutilamid). Ovi se patenti odnose takođe na amid koji je supstituisan heterocikličnim ostatkom, ostatkom od piperidina.

Osim toga francuski patent br. 791.783 od 27. januara 1935. opisuje spravljanje derivata amida karboksilnih piridinskih kiselina iz ovih kiselina i sekundarnih alifatičnih ili cikličnih amina u prisustvu fosfornog anhidrida. Naročito ovaj patent pominje monometilanilid nikotinske kiseline, t.j. jedan substituisani alifatični H-fenil amin.

Dakle, prijavioci su našli da karboksilne piridinske kiseline mogu dati nove derivate amida sa aminima kao što su morfolin, jedinjenje sa složenom funkcijom, koja vodi ka višim rezultatima od onih, koji su do danas postignuti sa derivatima spravljanim po poznatom načinu.

Ova nadmoćnost se manifestuje u njihovoj primeni u terapeutici i sastoji se u većoj pravilnosti dejstva i znatno slabijoj toksičnosti, uz jednovremeno odsustvo konvulsivnog dejstva; ove koristi čine morfotične amide karboksilnih piridinskih kiselina veoma važnim u farmakologiji.

Ovaj se pronalazak, zasnovan na ovom otkriću terapeutskog reda, sastoji uglavnom u tome, da čini da, pod uslovima, koji su u stanju da obezbede eliminisanje vode, naročito u prisustvu povoljnih dehidratišućih reaktiva i bliže u prisustvu oksihlorida fosfora, jedna od karboksilnih piridinskih kiselina (α β γ) njihovi homolozi ili njihovi derivati reaguju sa morfolinom ili njegovim derivatima. Morfolin je jedan sekundarni amin, koji odgovara sledećem sastavu:



koji očevidno pokazuje, jednovremeno sa sekundarnom funkcijom amina, eter-oksidnu funkciju.

Sledeći su primeri namenjeni da prikažu spravljanje morfolamida pomoću postupka po ovom pronalasku.

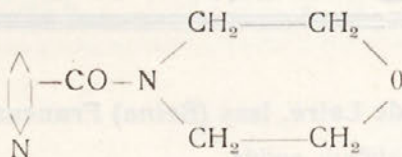
Sve varijante u načinu dehidratisanja bi bile smatrane kao ulazeće u okvir ovog pronalaska, pošto različiti morfolični amidi piridinsko-karbonskih kiselina obrazuju seriju novih jedinjenja.

Primer 1. — Meša se što je moguće prisnije 83 težinska dela morfolina sa 110 težinskih delova nikotinske kiseline i dodaje se 50 težinskih delova oksihlorida fosfora izbegavajući svako jače oživljavanje reakcije ali podižući ipak dovoljno temperaturu da bi se ova reakcija izvodila.

Greje se na ključalom kupatilu za vreme od deset časova a zatim se uzima do-

bivenji visoki proizvod pomoću 400 delova destilisane vode. Vršni se zasićavanje sa kalijum karbonatom, dekantira se ulje koje je postalo nerastvorljivo i suši se u vakuumu na toplom kupatilu. Osušeno se ulje uzima benzolom, filtrira se i destiliše se u vakuumu; ključa na 210° pod pritiskom od 15 m/m živinog stuba. Postignuta težina je iz reda težine upotrebene nikotinske kiseline.

Ovaj se amid, koji najpre ima viskozni sastav, vremenom obrazuje u masu. Ima formulu:



Ovo spravljanje nije bilo očividno apriori i moglo se desiti da u toku tretiranja oksihlorida fosfora funkcija eteroksida morfolina bude izmenjena i da se izvede vraćanje oblika dietanolamina, polaznoj tački ove heterociklične baze.

Primer 2. — U aparat sa sadržinom od 450 litara, snabdeven kakvom mešalicom i rektifikacionim stubom uvodi se 48 kgr. nikotinske kiseline, 36 kgr. morfolinske baze. Zatim se mešalica stavlja u kretanje i dodaje se 250 kgr. kiseline.

Pri povećanju temperature nikotat morfolina ubrzo pretrpljuje početak dehidratisanja koje se prirodno zaustavlja na obrazovanju amida a odvojena voda se destiliše zahvaćena kiselinom.

Kad se količina vode koja prelazi na destilisane znatno smanji (posle 24 časa), dodaje se ponovo: 9 kgr. morfolina i nastavlja se rad.

Posle 36 časova se po drugi put dodaje: 9 kgr. morfolina i posle 48 časova se zapaža znatno usporenje destilisiranja vode. Tako se nastavlja da ukupno vreme rada iznese oko 72 časa.

Destilisanjem rastvornog sredstva koje ostaje u aparatu, dobija se: 72 kgr. morfolamida koji kristalizuje normalno i koji se topi na približno 70°. Ovaj se amid

čisti vršeći njegovo rektifikovanje. Ako se hoće da još dalje nastavi čišćenje, rektifikovani se produkt kristalizuje.

Dobijanje nikotinskih amida iz morfolamida, ili uticajem kakvog agensa za dehidratisanje na mešavinu oba sastojka stavljen zajedno, ili prostim dehidratisanjem ove mešavine po procesu iz primera 2, upotrebljujući toplotu i zahvatanje vode rastvornim sredstvom, nije moglo biti u slučaju upotrebe morfolina smatrano kao neminovna posledica klasičnih reakcija.

Stvarno morfolin sadrži funkciju eteroksida u svome molekulu, funkcija, koja je labilna do izvesnog stepena i, prema tome sposobna da posreduje da spreči da konačna reakcija bude normalna i da dospe do davanja amida, koje bi vodilo tome da se odustane od ove vrste reakcije. Ukratko, formacija morfoličnih amida iz različitih nikotinskih kiselina se nije mogla predvideti pre praktičnog ostvarenja dehidratisanja ili pomoću azeotropnih mešavina, ili pomoću posredovanja kakvog dehidratišućeg sredstva.

Postupak po pronalasku se niukoliko ne ograničuje na gornje primere ni u pogledu na prirodu upotrebljenih piridin-karbon-kiselina ni u pogledu na prirodu upotrebljenih dehidratišućih sredstava.

Patentni zahtevi:

1.) Postupak za spravljanje morfolamida sa α , β i γ -piridin-karbon-kiselinama i njihovim homolozima, naznačen time, što se pušta da reaguje morfolin ili jedan od njegovih derivata i kakva pirdin-karbonksilna kiselina, jedan od njenih derivata ili jedan od njenih homologa, radeći u uslovima, koji su u stanju da obezbede eliminisanje vode.

2.) Postupak po zahtevu 1, naznačen izvođenjem dehidratisanja pomoću oksihlorida fosfora.

3.) Postupak po zahtevu 1, naznačen izvođenjem dehidratisanja, destilisanjem u prisustvu kiselina, nikotata morfolamida ili kakve reakcione mešavne morfolina i nikotinske kiseline.