



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

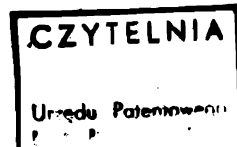
Zgłoszono: 17.05.80 (P. 224343)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 27.03.81

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1983

Int. Cl.³ C07D 211/30
C07D 207/12
C07D 295/14



Twórcy wynalazku: Tadeusz Jakóbiec, Ryszarda Żabska, Tadeusz Zawisza,
Marian Wilimowski

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna, Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów β -aminometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów β -aminometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowych o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę pirolidynową lub piperidynową, natomiast R oznacza grupę aminową lub hydrazynową.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy i działanie przeciwzapalne, przy małej toksyczności.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów β -aminometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowych o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę pirolidynową lub piperidynową, natomiast R oznacza grupę aminową lub hydrazynową, polega na reakcji aminometylowania kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego, do którego dodaje się 39% formalinę oraz pirolidynę lub piperidynę w obecności III-rzędowego alkoholu butylowego w temperaturze 80–100°C. Tak otrzymane β -aminometylopo pochodne wyjściowego kwasu o wzorze ogólnym 2, w którym Am ma wyżej podane znaczenie, redukuje się borowodorkiem sodowym w alkalicznym środowisku wodno-alkoholowym w temperaturze powyżej 20°C, najkorzystniej w temperaturze 35–40°C, a tak otrzymane związki o wzorze ogólnym 3 cyklizuje się przez ogrzewanie w toluenie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w czasie 2–4 godzin, zaś tak otrzymane β -aminometylopo pochodne tetrahydrofuranonu-2 o wzorze ogólnym 4 poddaje się reakcji amonolizy lub hydrazynolizy, dodając 20% metanolowy roztwór amoniaku lub 100% wodzian hydrazyny w obecności metanolu lub etanolu, w temperaturze 15–20°C w czasie 2–5 dni.

Z badań farmakologicznych wynika, że β -aminometylopo pochodne γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2 posiadają słabe właściwości deprymujące ośrodkowy układ nerwowy. Okazało się, że jeżeli te β -aminometylopo pochodne podda się amonolizie lub hydrazynolizie sposobem według wynalazku, to otrzymuje się związki, które wykazują działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy, lecz silniejsze niż wyjściowe aminometylolaktony i zarazem przeciwzapalne są przy tym mało toksyczne. Toksyczność ostra tych związków, którą oceniano metodą Litchfielda i Wilcoxa, po podaniu dootrzewnowym i doustnym (LD₅₀) wahała się w granicach 584–2000 mg/kg.

W badaniu wpływu na ruchliwość spontaniczną działanie deprymujące w dawce 0,1 LD₅₀ wykazały amidy, natomiast hydrazydy w tym teście nie wykazały żadnego działania. Synergistycznie z heksobarbitaliem w stopniu statystycznie znamionym w dawce 0,025 LD₅₀ działały wszystkie preparaty. Badane związki znosiły drgawki elektryczne i kardiazolowe. Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazały działanie przeciwserotoninowe, w dawce 0,1 i 0,063 LD₅₀ znosiły u badanych zwierząt objawy wywołane podaniem L-5-HTP. Preparaty te potęgowały też działanie DOPA u zwierząt z zhamowaną aktywnością MAO. Natomiast działanie przeciwwzapalne amidów wykazano w teście karaginowym. Badane amidy zapobiegały obrzękowi łapy szczura o około 70–40%.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w następujących przykładach realizacji.

Przykład I. 2,61 g (0,012 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)propionowego zawiesza się w 12 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 2,46 g (0,034 mola) pirolidyny i 1,72 cm³ 39% formaliny (0,06 mola). Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 30 minut. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci oleju rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody, zakwasza 10% roztworem kwasu solnego do pH około 1–2 i pozostawia do krystalizacji. Wydzielony krystaliczny produkt odsącza się i przemywa zimnym izopropanolem oraz suszy na powietrzu. Otrzymuje się 4,0 g chlorowodorku kwasu β -pirolidynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego, z wydajnością 98% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topi się w temperaturze 159–161°C. 3,95 g (0,012 mola) chlorowodorku kwasu β -pirolidynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)propionowego rozpuszcza się w 1,31 g (0,012 mola) węglanu sodu w 12 cm³ wody. Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i przy mieszaniu mechanicznym wprowadza się porcjami w ciągu 30–45 minut wodny roztwór 0,44 g (0,12 mola) barowodorku sodowego z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu. Podczas wkraplania borowowodorku sodowego roztwór pieni się — w celu usunięcia piany dodaje się 30 cm³ etanolu. Po wkropleniu całej ilości borowowodorku sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C. Po zakończonej reakcji oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a roztwór wodny pozostawia się do krystalizacji. Wydzielony surowy, krystaliczny produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się około 3,15 g kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego, co stanowi 90% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z wody topnieje w temperaturze 167–170°C. 3,14 g (0,0105 mola) kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego zawiesza się w 64 cm³ toluenu. Zawiesinę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w nasadkę Dean-Stearka aż do uzyskania klarownego roztworu, w ciągu około 3–5 godzin. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się około 2,8 g oleistego β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2, co stanowi 95% wydajności teoretycznej. Do 2,8 g (0,01 mola) β -pirolidynometylo-(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2 dodaje się 16 cm³ 20% metanolowego roztworu amoniaku. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze 15–20°C w ciągu 2 dni. Wydzielony surowy, krystaliczny produkt odsącza się, przemywa zimnym metanolem i suszy na powietrzu. Otrzymuje się około 2,7 g amidu kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego, co stanowi 90% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z metanolu topnieje w temperaturze 172–173°C.

Przykład II. 3,05 g (0,0146 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)propionowego zawiesza się w 12 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 3,74 g (0,04 mola) piperidyny i 2,01 cm³ 39% formaliny (0,072 mola). Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 30 minut. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci gęstego oleju rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody, zakwasza 10% roztworem kwasu solnego do pH 1–2 i pozostawia do krystalizacji. Wydzielony krystaliczny produkt odsącza się i przemywa zimnym izopropanolem oraz suszy na powietrzu. Otrzymuje się 4,21 g chlorowodorku kwasu β -pirolidynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego, z wydajnością około 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt, po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topnieje w temperaturze 159–161°C. 4,21 g (0,012 mola) chlorowodorku kwasu

β -piperydynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego rozpuszcza się w roztworze 1,34 g (0,012 mola) węglanu sodu w 12 cm³ wody. Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i przy mieszaniu mechanicznym wprowadza się porcjami w ciągu 30–45 minut wodny roztwór 0,45 g (0,012 mola) borowodorku sodowego z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu. Podczas wkroplania borowodorku sodowego roztwór pieni się — w celu usunięcia piany dodaje się 30 cm³ etanolu. Po wkropleniu całej ilości borowodorku sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C. Po zakończonej reakcji oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, w roztwór wodny pozostawia się do krystalizacji. Wydzielony surowy krystaliczny produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się około 3,41 g monohydratu kwasu β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego z wydajnością 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z wody topnieje w temperaturze 151–153°C. 3,41 g (0,0103 mola) monohydratu kwasu β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego zawiesza się w 60 cm³ toluenu. Zawiesinę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w nasadkę Dean-Stearka, aż do uzyskania klarownego roztworu w ciągu 2–4 godzin. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany oleisty piperydynometylolakton po pewnym czasie zestala się na krystaliczną masę. Uzyskuje się 2,9 g β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2, z wydajnością 95% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z eteru naftowego topnieje w temperaturze 86–87°C.

Do 2,9 g (0,001 mola) β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2 dodaje się 27 cm³ 20% metanolowego roztworu amoniaku. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze 15–20°C w ciągu 5 dni. Otrzymuje się około 2,5 g amidu kwasu β -piperydynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego, co stanowi 80% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z mieszaniny metanol-woda topnieje w temperaturze 127–129°C.

Przykład III. 2,61 g (0,12 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego zawiesza się w 12 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 2,46 g (0,034 mola) pirolidyny i 1,72 cm³ 39% formaliny (0,06 mola). Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 30 minut. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci oleju rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody, zakwasza 10% roztworem kwasu solnego do pH około 1–2 i pozostawia do krystalizacji. Wydzielony krystaliczny produkt odsącza się i przemywa zimnym izopropanolem oraz suszy na powietrzu. Otrzymuje się 4,0 g chlorowodorku kwasu β -pirolidynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego z wydajnością 98% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topnieje w temperaturze 159–161°C.

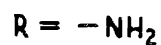
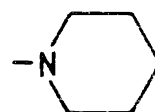
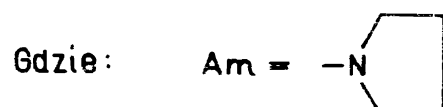
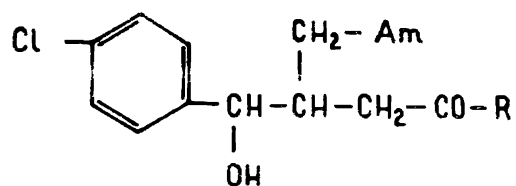
3,95 g (0,012 mola) chlorowodorku kwasu β -pirolidynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)propionowego rozpuszcza się w 1,31 g (0,012 mola) węglanu sodu w 12 cm³ wody. Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i przy mieszaniu mechanicznym wprowadza się porcjami w ciągu 30–45 minut wodny roztwór 0,44 g (0,012 mola) borowodorku sodowego z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu. Podczas wkraplania borowodorku sodowego roztwór pieni się — w celu usunięcia piany dodaje się 30 cm³ etanolu. Po wkropleniu całej ilości borowodorku sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C. Po zakończonej reakcji oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a roztwór wodny pozostawia się do krystalizacji. Wydzielony surowy, krystaliczny produkt odsącza, przemywa się wodą i suszy. Otrzymuje się około 3,15 g kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego, co stanowi 90% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z wody topnieje w temperaturze 167–170°C. 3,14 g (0,0105 mola) kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego zawiesza się w 64 cm³ toluenu. Zawiesinę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w nasadkę Dean-Stearka, aż do uzyskania klarownego roztworu, w ciągu około 3–5 godzin. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się około 2,8 g oleistego β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2, co stanowi 95% wydajności teoretycznej. 2,8 g (0,01 mola) β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)-tetrahydrofuranonu-2 rozpuszcza się w 6 cm³ etanolu, dodaje się 0,6 cm³ 100% wodzianu hydrazyny i pozostawia się w temperatu-

rze 15–20°C w ciągu 3 dni. Po tym czasie odsącza się surowy, krystaliczny produkt, przemywa się zimnym etanolem i suszy na powietrzu. Uzyskuje się około 2,3 g hydrazynu kwasu β -pirolidynometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowego, co stanowi 75% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z benzenu topnieje w temperaturze 109–110°C.

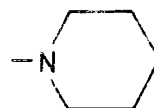
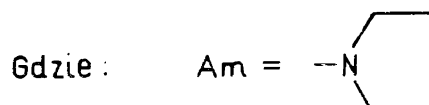
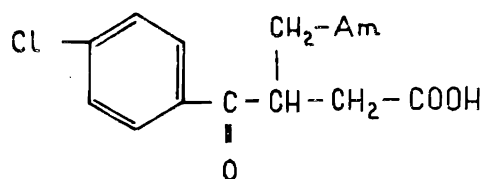
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów β -aminometylo- γ -(p-chlorofenylo)- γ -hydroksymasłowych o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę pirolidynową lub piperydynową, natomiast R oznacza grupę aminową lub hydrazynową, **znamienny tym**, że kwas β -(p-chlorobenzoilo)-propionowy poddaje się reakcji aminometylowania, dodając 39% formalinę oraz pirolizydynę lub piperydynę, w obecności III-rzędowego alkoholu butylowego w temperaturze 80–100°C, a tak otrzymane β -aminometylopochothane wyjściowego kwasu, o wzorze ogólnym 2, w którym Am ma wyżej podane znaczenie, redukuje się borowodorkiem sodowym w alkalicznym środowisku wodno-alkoholowym w temperaturze powyżej 20°C, najkorzystniej w temperaturze 35–40°C, zaś tak otrzymane związki o wzorze ogólnym 3 cyklizuje się przez ogrzewanie w toluenie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w czasie 2–4 godzin, a tak otrzymane β -aminometylopochothane tetrahydrofuranonu-2 o wzorze ogólnym 4 poddaje się reakcji amonolizy lub hydrazynolizy, dodając 20% metanolowy roztwór amoniaku lub 100% wodzian hydrazyny w obecności metanolu lub etanolu, w temperaturze 15–20°C w czasie 2–5 dni.

122 726

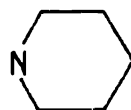
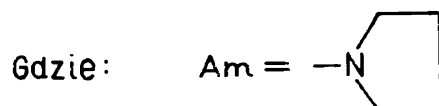
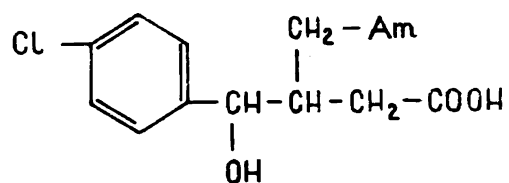


Wzór 1

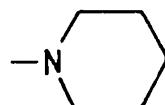
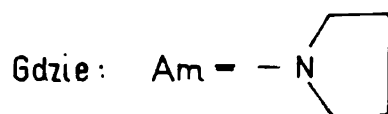
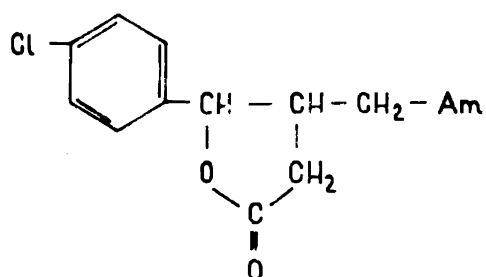


Wzór 2

122 726



Wzór 3



Wzór 4