

007d 57/00



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 48035

Kl. 12 p, 10
Kl. internat. C 07 d

SANDOZ A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych

Patent trwa od dnia 30 października 1961 r.

Pierwszeństwo: 31 października 1960 r. dla zastrz. 3;

26 czerwca 1961 r. dla zastrz. 2 i 4 (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych związków heterocyklicznych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższą resztę alkilową lub resztę benzyłową a R_2 — atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, albo niższą grupę alkilową lub alkoksyłową.

Zgodnie z wynalazkiem wytwarza się związki o wzorze 1 przez reakcję podstawionego imidu kwasu bursztynowego o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 posiada wyżej podane znaczenie, w obecności alkalicznego środka kondensującego, zwłaszcza w obecności drugiego mola zasady o wzorze 2 i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

Związki o wzorze 1 nie są dotychczas opisane w literaturze. W temperaturze pokojowej

są one bezbarwnymi, trwale krystalizującymi związkami, które łatwo rozpuszczają się w zwykłych rozpuszczalnikach organicznych, jak na przykład metanol, etanol, aceton, benzen itd. Z kwasami nieorganicznymi i organicznymi tworzą one trwałe sole krystalizujące w temperaturze pokojowej.

Nowe substancje odznaczają się wartościowymi właściwościami farmakodynamicznymi, w szczególności przez obwodowe i centralne działanie na układ nerwowy. Mają one działanie uspokajające, potęgujące narkozę i podwyższające próg kurczliwości mięśniowej. Substancje te hamują warunkowe reakcje ucieczki u szczurów jak również zachodzące w chwilach napięcia reakcje emocjonalne; hamują one także spontaniczną aktywność myszy, jak również wywołany przez podawanie amfetaminy stan podrażnienia u zwierząt. Niektóre z tych związków mogą być stosowane tera-

peutycznie, w szczególności jako środki działające na układ nerwowy przy leczeniu rozmaitych; psychicznych objawów podrażnienia; inne nadają się jako produkty przejściowe do otrzymywania leków.

Częściowo jeszcze nieznanne produkty wyjściowe o wzorze 3 mogą być wytworzone na przykład w następujący sposób: 800 ml bezwodnego toluenu i 141 g chlorku glinu (1,06 mola) miesza się w kolbie i doprowadza przez chłodzenie wodą z lodem do temperatury 15°C. Następnie wkrapla się podczas chłodzenia wodą z lodem 141 g (1 mol) chlorku kwasu γ -chloromastowego tak szybko, by temperatura nie przekroczyła 15–20°C; dodawanie trwa około 20 minut. Następnie miesza się jeszcze w ciągu dalszych 20 minut w tej temperaturze i wylewa mieszaninę reakcyjną na lód, dodaje 40 ml stężonego kwasu solnego, ochładza i ekstrahuje kilkakrotnie eterem. Połączone wyciągi eterowe przemywa się trzy razy rozcieńczonym roztworem sody, suszy nad chlorkiem wapnia i odparowuje eter. Produkt jest po jednorazowej destylacji w wysokiej próżni wystarczająco czysty dla zastosowania w reakcji. Do analizy destyluje się jeszcze raz w próżni; czysty 4-chloro-p-metylobutyrofenon wrze w temperaturze 109°/0,07 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5414$.

Wprowadzając do wyżej opisanej reakcji zamiast absolutnego toluenu absolutny benzen lub inne bezwodne, podstawione benzyny, na przykład chlorobenzen, bromobenzen lub trzyczlorowy butylobenzen, anizol albo fentol, otrzymuje się odpowiednio podstawiony 4-chlorobutyrofenon; w przypadku wymienionych podstawników, reakcja wymiany chlorku kwasu γ -chloromastowego z pierścieniem fenylowym zachodzi zawsze w położeniu para.

Stosowany jako substancja wyjściowa imid kwasu bursztynowego o wzorze 2 otrzymuje się w sposób następujący: 1-benzylo-4-piperydon w obojętnym rozpuszczalniku organicznym takim, jak na przykład benzen, toluen, ksylen, tetralina itd. poddaje się reakcji z estrem alkilowym kwasu cyjanooctowego w obecności katalizatora odszczepiającego wodę lub mieszanego katalizatora, takiego jak na przykład kwas octowy i octan amonowy, stosując pracujący w sposób ciągły oddzielnik wody, w celu wytworzenia estru alkilowego kwasu (1-benzylo-4-piperydyleno)-cyjanooctowego. Do podójnego wiązania tej pochodnej przyłącza się cjanowodor, a powstały związek zmydla się

stężonym kwasem solnym i poddaje dekarboksylacji do odpowiedniego podstawionego kwasu bursztynowego o wzorze 4. Ten estryfikuje się absolutnym alkoholem i chlorowodorem do odpowiedniego estru dwualkilowego. Podstawiony dwuester kwasu bursztynowego przeprowadza się w żądany podstawiony 8-benzylo-2,8-dwuazaspiro[4,5]dekano-1,3-dion o wzorze 5 przez ogrzewanie ze związkiem azotowym o wzorze R_4-NH_2 , na przykład stężonym wodnym roztworem amoniaku lub pierwszorzędową alkiloaminą, jak metyloaminą, etyloaminą itd., lub benzyloaminą, zwłaszcza w zamkniętym naczyniu. W celu ilościowej cyklizacji ogrzewa się wreszcie mieszaninę reakcyjną w wysokiej temperaturze na przykład 180–250° pod ciśnieniem atmosferycznym. Związek o wzorze 5 uwodarnia się następnie w niższym alkoholu alifatycznym wodorem, w obecności katalizatora palladowego, aż do ustania pochłaniania wodoru. Otrzymany imid kwasu bursztynowego o wzorze 2 oczyszcza się przez destylację w próżni lub przez krystalizację jego soli.

W następujących przykładach, które wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jednak jego zakresu, podane są wszystkie temperatury w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia i wrzenia są korygowane.

Przykład I. 2-metylo-8-(4'-p-fluorofenilo-4'-keto-butylo)-2,8 -diazaspiro [4,5]dekano - 1,3-dion, 4,1 g 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekano-1,3-dionu, 4,8 g 4-chloro-p-fluoro-butyrofenonu i 8 g bezwodnej sody ogrzewa się w ciągu 24 godzin w 50 ml n-butanolu w temperaturze 120° i dekantuje z nad sody. Już na gorąco wytrąca się część produktu kondensacji. Produkt sący się na gorąco, odparowuje do suchości i ekstrahuje pozostałość etanolem. Wyciąg etanolowy łączy się z wyżej otrzymaną na filtrze pozostałością, mało rozpuszczalną we wszystkich powszechnie stosowanych rozpuszczalnikach substancję zadaje się nadmiarem 2n kwasu solnego i roztwór odparowuje się w próżni w temperaturze 80° do suchości. Po- zostałość krystalizuje się najpierw z etanolu, a następnie z wody. Chlorowodorek 2-metylo-8-(4'-p-fluorofenilo - 4'- keto-butylo)-2 -,8 -diazaspiro [4,5]dekano-1,3-dionu topnieje w temperaturze 285–286°.

Stosowany jako produkt wyjściowy 2-metylo-2,8-diazaspiro[4,5]dekano-1,3-dion otrzymuje się na przykład w następujący sposób:

Ester etylowy kwasu cyjanooctowego i 1-ben-

zylo-4-piperydon ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z małą ilością lodowatego kwasu octowego i octanu amonowego w benzenie, przy ciągłym oddzieleniu wody, przy czym powstaje ester etylowy kwasu (1-benzyl-4-piperydyleno)-cyjanooctowego; żółto zabarwione kryształy o temperaturze topnienia 70–71° krystalizujące z mieszaniny eteru i eteru naftowego. Przez traktowanie związku piperydylenowego cyjankiem potasowym w wodnym roztworze etanolu do wiązania podwójnego przyłącza się cyjanowodor. Produkt przyłączenia zmydla się stężonym kwasem solnym i poddaje dekarboksylacji, a powstały podstawiony kwas bursztynowy estryfikuje etanolem w roztworze chlorowodoru. Ester etylowy kwasu [(1-benzyl-4-etoksykarbonylopiperydylo)-4]-octowego wrze w temperaturze 150° przy ciśnieniu 0,03 mm słupa rtęci (temperatura mierzona na łaźni powietrznej); słabo żółto zabarwiony olej. Dwueter ogrzewa się z ciekłą metyloaminą w zamkniętym naczyniu w temperaturze 180°; po ochłodzeniu pozostawia się nadmiar metyloaminy do odparowania, a krystalizującą pozostałość ogrzewa się w temperaturze 200°, przy czym po stopieniu odszczepia się metyloamina i etanol. Z etanolu krystalizuje 2-metylo-8-benzyl-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dion w postaci dużych, bezbarwnych graniastopów o temperaturze topnienia 111–112°. Związek uwodarnia się w etanolu wodorem, w obecności katalizatora palladowego na węglu aktywnym, pod normalnym ciśnieniem i w temperaturze pokojowej. 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dion wrze w temperaturze 99°/0,02 mm Hg (temperatura mierzona na łaźni powietrznej); jest to silnie higroskopijna substancja, która krystalizuje w prostokątnych graniastopach o temperaturze topnienia 67°.

Przykład II. 2-metylo-8-(4'-p-fluorofenyl-4'-keto-butylo)-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dion. 23,1 g 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu (0,127 mola), 12,7 g 4-chloro-p-fluoro-butyrofenonu (0,0635 mola) i 0,1 g jodku potasu ogrzewa się w 80 ml absolutnego toluenu w zamkniętym naczyniu w ciągu 36 godzin w temperaturze 130°. Po ochłodzeniu krystaliczną mieszaninę przepłukuje się benzenem i przesącza; pozostałość składa się z chlorowodoru 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu, temperatura topnienia 281° po wysuszeniu na wodnej pompie próżniowej. Prze-

sącz uwalnia się w próżni od rozpuszczalnika w temperaturze 70°. Otrzymuje się czerwono zabarwiony olej, który krystalizuje po dodaniu etanolowego roztworu kwasu solnego do kwaśnej reakcji z czerwienią kongo. Następnie dodaje się 40 ml eteru i sączy po 4-godzinym przechowaniu w lodówce. Pozostałość przekrystalizowuje się z wody; chlorowodorek 2-metylo-8 (4'-p-fluorofenyl-4'-keto-butylo)-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu topnieje w temperaturze 285–286°.

Stosując takie same metody, jak opisane już w przykładzie I i II, otrzymuje się z 2-metylo-2,8-diazaspiro [4,5]-dekan-1,3-dionu i podstawionych w położeniu para-4-chlorowobutyrofenonów następujące dalsze związki:

Chlorowodorek 2-metylo-8-(4'-R₂-fenyl-4'-keto-butylo)-2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionu.

Przykład	Związek o wzorze I, w którym R ₂ oznacza:	Temperatura topnienia	krystalizuje z
III	H	257°	Metanol/eter/woda
IV	Chlor	285–287°	woda
V	brom	275–277°	woda
VI	grupa metylowa	270°	metanol
VII	grupa metoksylova	265°	etanol/woda/eter
VIII	trzeciorzędowa grupa butylowa	294°	etanol/woda

Stosując takie same metody jak opisano w przykładzie I i II otrzymuje się z 4-chloro-p-fluoro-butyrofenonu i 2-podstawionych 2,8-diazaspiro [4,5] dekan-1,3-dionów związki zestawione w następującej tabeli. Podane są w niej także właściwości substancji wyjściowych o wzorze 2, jak również ich produkty wstępne o wzorze 5. Wytwarzanie ich odbywa się według metody, którą opisano szczegółowo w przykładzie I.

2-R₁-8-(4'-p-fluorofenilo-4'-keto-butylo-2, 8-diazaspiro-[4,5] dekan-1,3-diony

Przykład grupa R ₁	Związek	Temperatura topnienia lub wrzenia	Krystalizuje z
IX <u>R₁</u> = grupa etylowa	produkt końcowy o wzorze 1 (chlorowodorek)	282—284° (rozkład)	metanol
	substancja wyjściowa o wzorze 2 (wolna zasada)	118°/0,06 mm Hg bezbarwny olej	—
	związek o wzorze 5 (wolna zasada)	104°	etanol
X <u>R₁</u> = grupa izopropylowa	produkt końcowy o wzorze 1 (chlorowodorek)	276—278°	etanol
	produkt wyjściowy o wzorze 2 (wolna zasada)	110°/0,05 mm Hg bezbarwny olej krystalizujący przy ochłodzeniu temperatura topnienia 79—82°	—
	związek o wzorze 5 (chlorowodorek)	298—302° (rozkład)	etanol
XI <u>R₁</u> = grupa n-butylova	produkt końcowy o wzorze 1 (wolna zasada)	95°	etanol
	(obojętny naftaleno-1,5- dwusulfonian)	239—241°	metanol
	produkt wyjściowy o wzorze 2	120°/0,06 mm Hg bezbarwny olej krystalizuje po ochłodzeniu temperatura topnienia 60°	—
	związek o wzorze 5 (chlorowodorek)	273°	etanol
XII <u>R₁</u> = grupa benzylowa	produkt końcowy o wzorze 1 (wolna zasada)	120—122°	metanol
	produkt wyjściowy o wzorze 2 (wolna zasada)	196°/0,1 mm Hg bezbarwny olej o lepkości miodu	—
	związek o wzorze 5 (chlorowodorek)	236—238°	metanol/eter

Zastrzeżenia patentowe

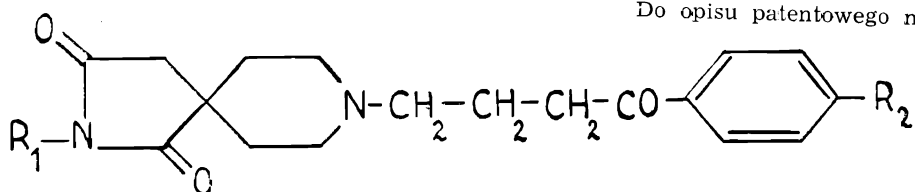
1. Sposób wytwarzania nowych związków heterocyklicznych o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub niższą resztę alkilową albo benzylową, a R₂ — atom

wodoru, fluoru, chloru lub bromu, lub też niższą grupę alkilową albo alkoksyłową, znamienny tym, że imid kwasu bursztynowego o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ posiada wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w któ-

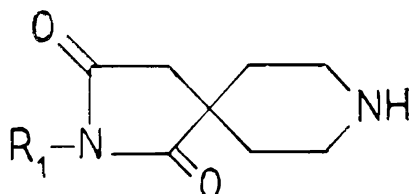
- rym R_2 posiada wyżej podane znaczenie, a chlorowiec oznacza zwłaszcza chlor lub brom, w obecności alkalicznego środka kondensującego, a produkt reakcji ewentualnie przeprowadza się w odpowiednie sole przez traktowanie nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako alkaliczny środek kondensujący stosuje się zwłaszcza zasadę o wzorze 2 w nadmiarze, wynoszącym 1 mol tej zasady.
 3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się 2-metylo-2,8-dwuazospiro-[4,5] dekan-1,3-dion i 4-chloro-p-fluoro-butyrofenon.
 4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się 2-etylo- lub 2-izopropilo ewentualnie 2-n-butylo-2,8-dwuazospiro [4,5] dekan-1,3-dion i 4-chloro-p-fluoro-butyrofenon.
 5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się 2-benzyl-2,8-dwuazospiro [4,5] dekan-1,3-dion i 4-chloro-p-butyrofenon.

Sandoz A. G.

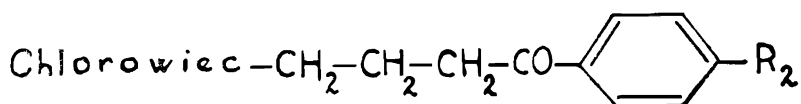
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



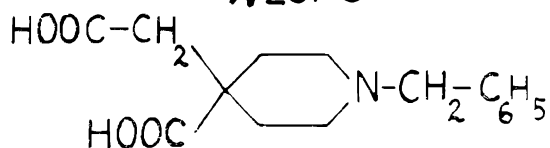
Wzór 1



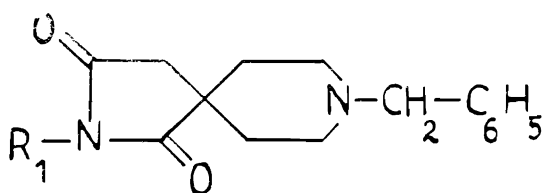
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5