



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

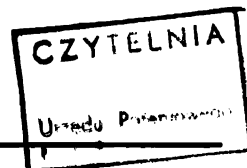
Zgłoszono: 17.05.80 (P. 224338)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 27.03.81

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1983

Int. Cl.³ C07D 241/14
C07D 265/30
C07D 241/04
C07D 295/14
C07D 207/22
C07D 211/04



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

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

Sposób wytwarzania nowych β -aminometylopochodnych kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych β -aminometylopochodnych kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym Am oznacza grupę pirolidynową, piperidynową, morfolinową, N-metylopiperazynową lub N-(β -hydroksyetylo)-piperazynową.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują działanie przeciwdrgawkowe i deprymujące ośrodkowy układ nerwowy, przy znikomym działaniu toksycznym.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych β -aminometylopochodnych kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym Am ma wyżej podane znaczenie, polega na reakcji aminometylowania kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego, do którego dodaje się 39% formalinę, drugorzędową aminą odpowiednią do rodzaju podstawnika Am, jak pirolidyną, piperidyną, morfoliną, N-metylopiperazyną i N-(β -hydroksyetylo)-piperazyną, w obecności rozpuszczalników organicznych, najkorzystniej w III-rzędowym alkoholu butylowym, w temperaturze 80–100°C.

Według publikacji: Europ. J. Med. Chem. Vol XII No 1, 1977 r. str. 17, kwas β -(p-chlorobenzoilo)-propionowy ma właściwości spazmolityczne i choleretyczne. Nieoczekiwanie okazało się, że jeżeli kwas ten podda się reakcji aminometylowania sposobem według wynalazku, otrzymuje się nowe związki, jego β -aminometylopochodne, które mają inne właściwości farmakologiczne niż kwas, to znaczy wykazują działanie przeciwdrgawkowe i deprymujące ośrodkowy układ nerwowy, przy znikomej toksyczności. Toksyczność tych związków którą oceniano metodą Litchfielda i Wilcoxa po podaniu dootrzewnowym i doustnym (LD₅₀), wahała się w granicach 188–1812 mg/kg. Działanie przeciwdrgawkowe sprawdzono w testach: antagonizmu z pentetrazolem i maksymalnego szoku elektrycznego u myszy. Związki wytworzone sposobem według wynalazku, podawane w dawkach 0,4 i 0,25 LD₅₀ działały antagonistycznie z pentetrazolem, a w teście maksymalnego szoku elektrycznego badane preparaty zapobiegały drgawkom klonicznym u 20–100% badanych zwierząt. W badaniu wpływu na ruchliwość spontaniczną działanie deprymujące w dawce 0,1 LD₅₀ wykazywały wszystkie badane preparaty, zaś w dawce 0,063 LD₅₀ zmniejszały ruchliwość spotaniczną. Ponadto wszystkie badane związki, jak wykazał dodatkowo test serotoninowy, wpływają antagonistycznie na działanie L-5-HTP. Preparaty te w dawce 0,04 LD₅₀ potęgowały działanie DOPA z zahamowaną aktywnością MAO.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w następujących przykładach realizacji.

Przykład I. 2,12 g (0,01 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)propionowego zawieszają się w 10 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 2,0 g (0,028 mola) pirolidyny i 1,4 cm³ formaliny (0,05 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 gęstego 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 3,25 g chlorowodorku kwasu β -pirolidynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego, wydajnością 98% wydajności teoretycznej. Produkt ten, po krystalizacji z mieszaniny izopropanol — woda, topnieje w temperaturze 159–161°C.

Przykład II. 2,12 g (0,01 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego zawieszają się w 10 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 2,6 g (0,028 mola) piperydyny i 1,4 cm³ 39% formaliny (0,05 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 min. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod obniżonym 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 około 2,95 g chlorowodorku kwasu β -piperydynometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego, z wydajnością około 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt, po krystalizacji z mieszaniny izopropanol — woda, topnieje w temperaturze 159–161°C.

Przykład III. 2,12 g (0,01 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego zawieszają się w 10 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 2,4 g (0,028 mola) morfoliny i 1,4 cm³ 39% formaliny (0,05 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 min. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod obniżonym 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 około 2,96 g chlorowodorku kwasu β -morfolinometylo- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego z wydajnością około 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt, po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topnieje w temperaturze 166–168°C.

Przykład IV. 2,12 g (0,01 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego zawieszają się w 10 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 2,8 g (0,028 mola) N-metylopiperazyny i 1,4 cm³ 39% formaliny (0,05 mola). Zawiesinę reakcyjną miesza się utrzymując temperaturę 15–20°C w ciągu 30 minut, po czym ogrzewa na wrzącej łaźni wodnej 2,5 godziny. Z roztworu po ochłodzeniu krystalizuje bezbarwny produkt, który odsącza się, przemywa III-rzędowym alkoholem butylowym i suszy. Uzyskany surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny n-butanol-woda. Otrzymuje się 2,45 g kwasu β -[(4-metylo-1-piperazylo)-metylo]- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego o temperaturze topnienia 194–195°C co stanowi 75% wydajności teoretycznej. Wytworzony wolny aminometyloketono-kwas przeprowadza się w znany sposób w hydrat dwuchlorowodorku, który po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda topnieje w temperaturze 174–176°C.

Przykład V. 2,12 g (0,01 mola) kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego zawieszają się w 10 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 3,65 g (0,028 mola) N-(β -hydroksyetylo)-piperazyny i 1,4 cm³ 39% formaliny (0,05 mola). Zawiesinę reakcyjną miesza się utrzymując temperaturę w granicach 15–20°C w ciągu 30 minut, a następnie ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej w ciągu dalszych 45 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. Po zapoczątkowanej krystalizacji rozcieńcza się wodą do objętości około 200 cm³, odsącza nieprzereagowany wyjściowy kwas (około 0,2 g), a przesącz zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 objętości. Wydzielony surowy produkt odsącza się i suszy. Uzyskuje się 2,6 g

dwuchlorowodoru kwasu β -[4-(β -hydroksyetylo)-1-piperazyńlometylo]- β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego, z wydajnością 80% wydajności teoretycznej. Wytworzony produkt, po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topnieje w temperaturze 186-188°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych β -aminometylopochodnych kwasu β -(p-chlorobenzoilo)-propionowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym Am oznacza grupę piperolidynową, morfolinową, N-metylopiperazyńową lub N-(β -hydroksyetylo)-piperazyńową, **znamienny tym**, że kwas β -(p-chlorobenzoilo)-propionowy poddaje się reakcji aminometylowania, dodając 39% formalinę i drugorzędową aminę, odpowiednią do rodzaju podstawnika Am, jak piperolidynę, piperydynę, morfolinę, N-metylopiperazyńę i N-(β -hydroksyetylo)-piperazyńę, w obecności rozpuszczalników organicznych, najkorzystniej w III-rzędowym alkoholu butylowym, w temperaturze 80-100°C.

