



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217946

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 14 08 81
(21) (PV 6102-81)

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 12 84

(51) Int. Cl.³

C 07 C 103/37
C 07 C 87/28

(75)

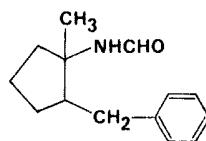
Autor vynálezu

VEJDELEK ZDENĚK ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Derivát N-cyklopentylformamidu

Vynález se týká nového N-(1-metyl-2-benzylcyklopentyl)formamidu, který vykazuje protikřečový a diuretický účinek a je tedy použitelný jako léčivo. Připravuje se z 2-benzylcyklopentanonu, který se reakcí s metylmagnéziumjodidem převede na 2-benzyl-1-methylcyklopentanol. Tento alkohol se buď přímo nebo po částečné či úplné dehydrataci podrobí Ritterově reakci, tj. působení kyanovodíku generovaného reakcí kyanidu sodného s kyselinou sírovou v kyselině octové.

Tento vynález se týká nového derivátu N-cyklopentylformamidu vzorce I,

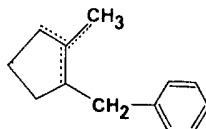


(I)

tj. N-(1-methyl-2-benzylcyclopentyl)formamidu.

Látka vzorce I vykazuje ve farmakologických testech protikřečový a diuretický účinek a přichází proto v úvahu jako léčivo proti epilepsii a při snížené diurese. Akutní toxicita látky u myší je velmi nízká, $LD_{50} = 1\ 000\ \text{mg/kg p. o.}$ V orální dávce $200\ \text{mg/kg}$ má signifikantní protikřečový účinek vůči pentetrazolu i elektrošoku u myší. V téže dávce má diuretický účinek u myší rovnající se účinku dávky $300\ \text{mg/kg}$ hydrochlorothiazidu jako standardu (v uvedených dávkách látka podle vynálezu i hydrochlorothiazid zvyšují diuresu o 100 %).

Látka vzorce I se připraví postupem, který je podrobně popsán v příkladu provedení. Tento postup vychází z 2-benzylcyclopentanonu (W. Baker, W. G. Leeds, J. Chem. Soc. /1948/, 974; W. Treibs a spol., Chem. Ber. 87, 356, /1954/; R. Cornubert a spol., Bull. Soc. Chim. 11, 299, /1944/; Chem. Abstr. 40, 1 792, /1946/), který se reakcí s metylmagnezijodidem převede na 2-benzyl-1-methylcyclopentanol. Tento alkohol se dvakrát opakovanou destilací ve vakuu převede na směs olefinů, kterou lze znázornit vzorcem II,



(II)

ve kterém dvojná vazba může být ve kterékoliv vyznačené poloze vycházející z uhlíku 1. Závěrečnou reakcí syntézy je Ritterova reakce, pro kterou lze jako výchozí surovinu použít buď čistý 2-benzyl-1-methylcyclopentanol nebo olefin vzorce II, nebo konečně též směsí 2-benzyl-1-methylcyclopentanolu s olefinem vzorce II různého složení. Ritterova reakce potom spočívá v reakci některé z uvedených surovin s kyanidem sodným ve směsi kyseliny octové a kyseliny sírové, tj. de facto s kyanovodíkem. Vzhledem k přítomnosti dvou center asymetrie v molekule látky vzorce I, získává se Ritterovou reakcí směs dvou racemátů, ze které se krystalizací z petroléteru získá jeden homogenní racemát, kterého bylo použito při farmakologických testech.

Látka podle vynálezu je ve vodě málo rozpustná a je charakterizovaná teplotou tání. Její identita byla zjištěna analyticky a dále běžnými spektrálními metodami.

Příklad provedení

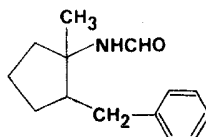
2-Benzylcyclopentanon (literatura citována) (80 g) se rozpustí ve 160 ml éteru a roztok se přikape během 80 min k míchanému roztoku metylmagnezijodidu (připraven reakcí 75 g metyljodidu s 12,15 g magnézia ve 140 ml éteru), který se vaří pod zpětným chladičem. Směs se vaří 3 h, ponechá přes noc při teplotě místnosti a potom se rozloží pomalým přidáním roztoku 50 g chloridu amonného ve 250 ml vody. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým, a odpaří; odparek představuje surový 2-benzyl-1-methylcyclopentanol. Jeho desti-

laci se získá 58 g směsi vroucí při 103 až 107 °C/0,13 kPa, jejíž složení lze určit plynovou chromatografií a odpovídá 80 % olefinu vzorce II a 20 % 2-benzyl-1-methylcyklopentanolu. Redestilací se získá kyslíku prostý produkt vroucí při 80 °C/67 Pa, $n_D^{20} = 1,5340$, který představuje směs olefinů vyjádřenou vzorcem II.

Ve studené směsi 180 ml kyseliny octové a 22 ml kyseliny sírové se rozpustí 52 g jednou destilovaného předešlého produktu, směs se ochladí na 5 °C a za míchání se k ní během 70 min přidá 48 g práškovitého kyanidu sodného (teplota nepřestoupí 8 °C). Směs se míchá 10 min a během 50 min se k ní při teplotě maximálně 10 °C přikape směs 37 ml kyseliny octové a 48 ml kyseliny sírové. V míchání a chlazení se pokračuje ještě 3 h a směs se potom ponechá v klidu 48 h při teplotě místnosti. Nalije se do směsi 800 g ledu a 250 ml vody, neutralizuje se 20% hydroxidem sodným za chlazení (na pH 7 až 8), zředí se vodou tak, aby se rozpustil vyloučený síran sodný a extrahuje se éterem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 54 g olejovitého produktu (směs stereoisomerů), která se rozpustí v 50 ml petroleteru a roztok se krystalizuje v ledničce. Vyloučí se 17,6 g (27 %) krystalického produktu, který představuje jeden homogenní racemát žádaného složení. Po rekrystalizaci ze směsi benzenu a hexanu se chová jako chemické individuum a taje při 77 až 78 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Derivát N-cyklopentylformamidu vzorce I,



tj. N-(1-methyl-2-benzylcyclopentyl)formamid.