



(11) FREMLÆGGESESSKRIFT 141530

DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(51) Int. Cl.³ C 07 D 417/04

(21) Ansøgning nr. 851/73 (22) Indleveret den 16. feb. 1973

(23) Løbedag 16. feb. 1973

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggesesskriftet offentliggjort den 14. apr. 1980

(30) Prioritet begæret fra den
3. mar. 1972, 2210166, DE

(71) GRUENENTHAL GMBH., Postfach 129, 5190 Stolberg, DE.

(72) Opfinder: Ivars Graudums, Oststrasse 33, 5190 Stolberg, DE: Heinrich Mueckter, Am Chorusberg 51, 5100 Aachen, DE: Ernst Frankus, Hoehen-Kreuzweg 19, 5190 Stolberg-Buesbach, DE.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Internationalt Patent-Bureau.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af lactamer.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte lactamer, som har værdifulde egenskaber som lægemidler. De hidtil ukendte forbindelser har den i patentkravet angivne almene formel I, hvori R betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer og m et tal 2-4. R betegner fortrinsvis et hydrogenatom og m et tal 2 eller 3.

Forbindelserne med den almene formel I egner sig især som sedativer og hypnotika for mennesker og dyr. Desuden er de i stand til for menneskers vedkommende gunstigt at påvirke leprareaktionen og kan anvendes som immunosuppressiva. Endvidere har det vist sig, at forbindelserne med den almene formel I er i stand til gunstigt at påvirke hormonafhængige tumorer.

Forbindelser med lignende indikationsstilling og/eller lignende strukturelementer er i forvejen kendte, således f.eks. 3-phthalimido-piperidindion-2,6(thalidomid) fra US patentskrift nr. 2.830.991 eller 3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidindion-2,6 fra US patentskrift nr. 3.314.960. De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser udmærker sig frem for de kendte forbindelser ved bedre virkning og/eller udeblivende bivirkninger. Skønt indgift af thalidomid i mellemtiden er blevet almindelig til påvirkning af leprareaktionen, må man råde til forsigtighed ved behandlingen af fødedygtige kvinder, da der af nogle videnskabsmænd i dyreforsøg er iagttaget teratogene virkninger af dette stof. For de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen opnåede forbindelser kunne der derimod i dyreforsøg ikke fastslås nogen teratogene virkninger. 3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidon-2 (den ifølge eksempel 2 fremstillede forbindelse) blev afprøvet i en dobbeltblindprøvning mod thalidomid ved lepra-reaktionen. Herved viste det sig, at den har en lige så god virkning som den forud beskrevne forbindelse. Da der for denne forbindelses vedkommende dog ikke har kunnet iagttages teratogene bivirkninger, er forbindelsen alt i alt i terapeutisk anvendelighed det forud beskrevne thalidomid overlegen. Den ligeledes forud beskrevne 3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidindion-2,6 har kun en ringe effekt ved påvirkning af leprareaktionen.

Også som sedativer og hypnotika har de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser fordele over for de forud beskrevne. Således registreredes f.eks. løbeaktiviteten af mus i separate løbetromler via rotationsmåler 30 minutter efter oral indgift af de i carboxymethylcelluloseopløsning suspenderede prøvestoffer i 30 minutter, efter at dyrenes individuelle lokomotionstrang forud var blevet bestemt i et forforsøg. Differencen mellem forforsøget og selve forsøget blev procentuelt sammenlignet med værdien for dyr, der på samme måde kun var behandlet med carboxymethylcelluloseopløsning. Herved viste det sig, at for 3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidon-2 kunne der iagttages en formindskelse af motiliteten på 50 %, medens der for 3-(phthalimido-piperidindion-2,6 kunne iagttages en formindskelse på 38 % og for 3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidindion-2,6 kun en formindskelse på 31 % (dosering 75 mg pr. kg p.o.). I modsætning til kendte sedativer og hypnotika kunne der for forbindelserne med den almene formel I ikke fastslås nogen indflydelse på bevægelseskoordinationen eller blodtrykket. Forbindelserne har desuden en ringe toksicitet; således ligger LD_{50} , som er den stofmængde, efter hvis indgift 50 % af forsøgsdyrene dør, f.eks. for det ifølge eksempel 2 fremstillede produkt for mus over 7000 mg pr. kg ved oral indgift og over 5000 mg pr. kg ved subcutan indgift.

Lignende fordelagtige virkninger findes også med de andre forbindelser med den almene formel I. Den efterfølgende tabel viser de efter den beskrevne løbetrommeltest opnåede resultater for mus ved en oral dosering på 200 mg pr. kg :

Forbindelse ifølge eksempel	Motilitetsændring i forhold til forforsøget, %
2	- 85
4	- 70
10	- 50
11	- 38
12	- 31
13	- 54

Også andre testmodeller viser en tydelig beroligende virkning. Således bliver hammus til måling af spontanmotiliteten af segregerende mus i rystebur straks efter substansindgiften anbragt 2 timer alene i små bure, som til optegning af dyrenes bevægelser er ophængt i skrivevægtstænger. Bevægelseshyppigheden måles i sammenligning med kontroldyr. Derved måles følgende motilitetsformindskelser ved en oral dosering på 200 mg pr. kg :

Forbindelse ifølge eksempel	Motilitetsændring i forhold til ubehandlede dyr, %
2	- 80
4	- 78
10	- 69
13	- 12

Også målingen af motiliteten af grupper ved mærkeforsøg viser fordelagtige virkninger. Hertil anbringes grupper med hver 10 hammus straks efter indgift af prøvestoffet i 60 minutter i runde, lysfattige beholdere, som er udstyret med hver 6 vandrette IR-grænser. En ubehandlet gruppe på 10 dyr tjener som relativ værdi. Afbrydelserne af IR-grænserne tælles elektronisk og optegnes via kumulativskriver som amplityder i forud valgte tidsafsnit (2 minutter). Til bedømmelse måles og adderes længderne af alle amplityder i løbet af en time. Disse summer udgør et mål for gruppens samlede motilitet. Ved en oral dosering på 200 mg pr. kg målttes følgende værdier:

Forbindelse ifølge eksempel	Ændring i forhold til kontrolværdien, %
2	- 38
4	- 54
10	- 21
11	- 16
12	- 48
13	- 34

Forbindelserne med den almene formel I kan anvendes i passende doserede lægemiddelformer til enteral eller parenteral indgift. Om ønsket kan de også kombineres med andre aktive stoffer. Sådanne andre aktive stoffer kan være virksomme i samme retning eller virke som f.eks. analgetika, spasmolytika, antipyretika. Lægemidler på basis af forbindelser med formel I til behandling af lepra-reaktionen kan fordelagtigt også indeholde antiinfektive aktive stoffer, f.eks. diaminodiphenylsulfon eller antibiotika. Til fremstilling af egnede lægemiddelformer oparbejdes de aktive stoffer med uorganiske eller organiske farmakologisk indifferente hjælpestoffer. Som hjælpestoffer anvendes f.eks.:

Til tabletter og dragéer: Mælkesukker, stivelse, talkum, stearinsyre, magnesiumstearat o.s.v.

Til sirupper, dråber og lignende: Rørsukker, invertsukker, glukoseopløsninger og andet.

Til injektionspræparater: Vand, mono- eller flervalente alkoholer, planteolier og lignende.

Til suppositorier: Naturligt forekommende eller hærdede olier og vokser og andet.

Desuden kan præparaterne indeholde egnede konserverings-, stabiliserings-, befugtningsmidler, opløsningsformidlere, søde- og farvestoffer samt aromastoffer.

Fremgangsmåde ifølge opfindelsen til fremstilling af de omhandlede forbindelser er kendetegnet ved det i patentkravet angivne, nemlig følgende fremstillingsmåder:

a) Omsætning af en forbindelse med den i kravet angivne almene formel II, hvori R og m har den i det foregående nævnte betydning, og X betegner et halogenatom, fortrinsvis et chlor- eller bromatom, eller også et iodatom, med en forbindelse med den i krav 1 angivne almene formel III, hvori Me betegner et metal, fortrinsvis natrium eller kalium. Reaktionen udføres i almindelighed således, at man opløser forbindelsen med formel II i et egnet opløsningsmiddel og forener opløsningen med forbindelsen med den almene formel III i suspension eller opløsning. Reaktionen fremadskriden kan følges ved den dannede mængde MeX. Egnede reaktionsmedier er dimethylformamid, methanol, ethanol, benzen, toluen og lignende opløsnings- eller suspensionsmidler. Reaktionen foregår fortrinsvis ved kogepunktet

for det anvendte medium, men kan dog også udføres ved stuetemperatur eller under køling ved passende forlængelse af reaktionstiden. Til oparbejdning af reaktionsopløsningen kan man tilsætte vand og ekstrahere med egnede organiske opløsningsmidler, såsom ethere, carbonhydrider, halogencarbonhydrider o.s.v.; man kan dog også afdestillere det anvendte opløsningsmiddel og rense det som rest tilbageblivende reaktionsprodukt ved omkrystallisation.

b) Omsætning af en forbindelse med den i patentkravet angivne almene formel IV, hvori R og m har den i det foregående nævnte betydning, eller et salt af en forbindelse med den almene formel IV med o-sulfobenzoesyredichlorid eller -dibromid eller med o-sulfobenzoesyreanhydrid. Reaktionen udføres hensigtsmæssigt i indifferente opløsningsmidler, eventuelt under køling og tilsætning af syrebinderde stoffer, såsom triethylamin, trimethylamin, diisopropylethylamin, natriumcarbonat eller kaliumcarbonat. Som opløsningsmidler foretrækkes ethere og carbonhydrider. Oparbejdningen af reaktionsblandingen foregår som beskrevet i det foregående.

c) Ringslutning af en forbindelse med den i patentkravet angivne formel V, hvori R og m har den i det foregående nævnte betydning, eller et funktionelt derivat deraf, ved forhøjet temperatur og/eller tilsætning af kondensationsmidler. Ringslutningen kan foregå under anvendelse af phosphorpentachlorid, thionylchlorid, acetylchlorid, hydrogenchlorid eller lignende forbindelser. Den kan dog også bevirkedes alene ved opvarmning. Som funktionelt derivat af syren med den almene formel V kan man eksempelvis anvende et syrehalogenid, et amid eller en ester.

En forbindelse med den almene formel V eller et funktionelt derivat deraf kan f.eks. fremstilles ved katalytisk hydrogenering af en α -(o-sulfobenzoesyreimido)- ω -cyanosyre eller en ester deraf, som beskrevet i eksempel 6. Herved er det ikke nødvendigt at isolere forbindelsen med den almene formel V; det ved hydrogenering dannede råprodukt kan underkastes ringslutningen i samme reaktionsbeholder.

d) Ringslutning af en forbindelse med den i patentkravet angivne almene formel VI, hvori R og m har den i det foregående nævnte betydning, og Hal betegner et halogenatom, i nærværelse af organiske eller uorganiske baser. Som baser kan f.eks. anvendes ammoniak, natriumacetat, natriumcarbonat, alkalimetallalkoholat eller aminer. Herved kan aminen endvidere tjene som opløsningsmiddel; man kan dog også anvende opløsningsmidler, såsom benzen eller toluen eller alkoholer. Reaktionen forløber såvel ved stuetemperatur som ved forhøjet temperatur. Oparbejdningen af reaktionsblandingen foregår som beskrevet under den foranstående fremgangsmåde.

e) Ringslutning af en forbindelse med den i patentkravet angivne almene formel VII, hvori m og R har den i det foregående nævnte betydning, ved forhøjet temperatur og/eller tilsætning af vandfraspaltende midler. Som sidstnævnte kan der eksempelvis anvendes thionylchlorid, acetylchlorid eller acetanhydrid. Ringslutningen kan dog også bevirkedes alene ved opvarmning.

f) Beckmann-omlejring af en oxim med den i patentkravet angivne formel VIII, hvori m har den i det foregående nævnte betydning, under sure betingelser, fortrinsvis ved hjælp af polyphosphorsyre, svovlsyre eller iseddike.

Forbindelserne med den almene formel I indeholder et asymmetrisk substitueret carbonatom og kan derfor optræde i optisk aktive former. Opfindelsen omfatter såvel racematerne som de optisk aktive forbindelser og fremstillingen heraf.

De efterfølgende eksempler tjener til yderligere belysning af opfindelsen. Alle temperaturangivelser er ukorrigerede. Ved udøvelsen af eksemplerne er der ikke arbejdet hen mod opnåelse af maksimale udbytter.

Eksempel 1

15,8 g 3-Brompyrrolidon-2 og 21 g tørret natriumsalt af o-sulfobenzoesyreimid opvarmes under tilbagesvaling i 70 ml destilleret dimethylformamid i 15 minutter under omrøring. Efter afkølingen tilsætter man 280 ml vand og ekstraherer med chloroform. Chloroformekstrakterne forenes, tørres over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum. Den olieagtige rest opløses i eddikesyreethylester. Efter henstand under køling opnår man 3-(o-sulfobenzoesyreimido)-pyrrolidon-2 i form af hvide krystaller med et smeltepunkt på 219-223°C efter omkrystallisation af n-butanol. Udbytte 31% af det teoretiske.

Eksempel 2

63,8 g 3-Brompiperidon-2 og 85 g tørret natriumsalt af o-sulfobenzoesyreimid opvarmes under tilbagesvaling i 275 ml destilleret dimethylformamid i 15 minutter under omrøring. Man afkøler, tilsætter 1100 ml vand og omrører i yderligere 30 minutter. Man frasuger udfældet bundfald, vasker med vand og tørre ved 80°C i vakuum. Ved omkrystallisation af n-butanol opnår man 3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidon-2 med et smeltepunkt på 246-248°C. Udbytte 75% af det teoretiske.

Eksempel 3

26,5 g α -Bromcaprolactam og 57 g tørret natriumsalt af o-sulfobenzoesyreimid opvarmes under tilbagesvaling i 120 ml destilleret dimethylformamid under omrøring. Reaktionens fremadskriden kan følges ved dannelsen af uopløseligt

natriumbromid. Efter endt natriumbromidudfældning efteropvarmes der i 10 minutter. Man fjerner opløsningsmidlet ved destillation i vakuum. Den olieagtige rest tilsættes 150 ml vand og omrøres til krystallisation. Man frasuger, vasker med vand og tørrer. Ved omkrystallisation først af iseddike, derpå af ethylenglycol-monoethylether opnår man α -(o-sulfobenzoesyreimido)-caprolactam i form af hvide krystaller med et smeltepunkt på 261 - 264°C under dekomponering. Udbytte 52% af det teoretiske.

Eksempel 4

23,9 g o-sulfobenzosyreidichlorid med et smeltepunkt på 79°C (Beilstein 11, 374) opløses i 160 ml absolut ether. Under iskøling tilsætter man 12,8 g 1-methyl-3-aminopiperidon-2, hvorefter man ved 0 - 5°C dråbevis i løbet af 4 timer tilsætter 28 ml triethylamin til reaktionsblandingen. Man lader efterreagere i nogen tid under iskøling, holder derefter reaktionsblandingen nogle timer ved stuetemperatur og opvarmer derpå flere timer ved tilbagesvalingstemperatur. Man afkøler til 0°C, frasuger bundfaldet og vasker det med vand til fjernelse af triethylaminhydrochloridet. Det etheriske filtrat indampes til tørhed i vakuum. Resten forenes med det vandopløselige bundfald og omkrystalliseres af n-butanol. Man opnår således 1-methyl-3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidon-2 i form af hvide krystaller med et smeltepunkt på 160 - 162°C i et udbytte på 54% af det teoretiske.

Eksempel 5

21,2 g 1-methyl-3-brompiperidon-2 opløses i 85 ml absolut dimethylformamid. Man tilføjer 26,2 g tørt natriumsalt af o-sulfobenzoesyreimid og opvarmer til tilbagesvaling i 15 minutter under omrøring. Man afkøler til stuetemperatur og udhælder reaktionsblandingen i 440 ml vand. Det derved udfældende bundfald frasuges, tørres over phosphorpentoxid ved 80°C i vakuum og omkrystalliseres derpå af n-butanol. Man opnår således 1-methyl-3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidon-2 med et smeltepunkt på 160 - 162°C i et udbytte på 51% af det teoretiske. Stoffet er identisk med det ifølge eksempel 4 opnåelige produkt.

Den i dette eksempel som udgangsmateriale anvendte 1-methyl-3-brompiperidon-2 opnår man på følgende måde:

28,5 g 1-methylpiperidon-2 opløses i 252 ml chloroform, afkøles til 0°C og tilsættes 105 g phosphorpentachlorid og 1,2 g zinkchlorid. Man opvarmer til ca. 20°C og tilsætter dråbevis i løbet af 1,5 timer 26 ml brom. Reaktionsblandingen opvarmes 5 timer ved 45°C. Bundfaldet frasuges og tilsættes 250 ml isvand. Filtratet bringes til tørhed og tilsættes ligeledes isvand. De vandige suspensioner ekstraheres flere gange med chloroform, og de forenede chloroformekstrakter af farves med natriumhydrogensulfitoløsning. Efter tørring og afdestillation af opløsningsmidlet bringes resten til udkrystallisation med ether. Derved opnår

man 1-methyl-3,3-dibrompiperidon-2 med et smeltepunkt på 69 - 73°C.

36,0 g af denne forbindelse og 11,9 g vandfri natriumacetat opløses i 325 ml iseddike. Efter tilsætning af 5 g palladium-kul-katalysator (5%'s) hydrogeneres ved normaltryk til optagelse af ca. 3.630 ml hydrogen. Man frasuger katalysatoren og fjerner opløsningsmidlet i vakuum. Resten opløses i 350 ml vand, neutraliseres med natriumbicarbonat og ekstraheres flere gange med chloroform. De forenede chloroformekstrakter tørres med magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum. Den olieagtige rest består af 1-methyl-3-brompiperidon-2 og er tilstrækkelig ren til den videre omsætning.

Eksempel 6

16,5 g α -(o-sulfobenzoesyreimido)- γ -cyano-smørsyreethylester opløses i 150 ml dioxan, tilsættes 5 g Raneynikkel og hydrogeneres i autoklav ved 70 - 100°C og 100 at hydrogentryk i 1,5 timer. Herved dannes der som intermediært produkt α -(o-sulfobenzoesyreimido)- δ -aminovalerianesyreethylester, der under reaktionsbetingelserne straks ringsluttet til 3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidon-2. Man lader afkøle, filtrerer og opløser filterkagen under afkøling med 2 N saltsyre. Den derved opnåede rest af 3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidon-2 afkrystalliseres af n-butanol. Smeltepunkt 246-248°C, identisk med det ifølge eksempel 2 opnåelige produkt.

Fra dioxanopløsningen opnår man efter afdestillation af opløsningsmidlet en yderligere fraktion af det ønskede stof. Totaludbytte 62% af det teoretiske.

Ved anvendelse af platinoxid som katalysator og iseddike som opløsningsmiddel opnår man et identisk produkt.

Den i det foregående som udgangsmateriale anvendte α -(o-sulfobenzoesyreimido)- γ -cyano-smørsyreethylester opnår man på følgende måde:

51,5 g α -brom- γ -cyano-smørsyreethylester opløses i 150 ml absolut dimethylformamid og tilsættes 51,5 g tørret natriumsalt af o-sulfobenzoesyreimid. Reaktionsblandingen opvarmes under omrøring 45 minutter ved 110°C. Efter afkøling udhælder man på 600 ml vand og ekstraherer flere gange med ether. De forenede etheropløsninger tørres over magnesiumsulfat og filtreres. Man fjerner opløsningsmidlet ved destillation i vakuum. Den olieagtige rest giver efter opløsning i 120 ml absolut ethanol og afkøling α -(o-sulfobenzoesyreimido)- γ -cyano-smørsyreethylester med et smeltepunkt på 67 - 71°C.

Eksempel 7

37,5 g α -(o-sulfobenzoesyreimido)- δ -brom-valerianesyremonomethylamid opløses i 400 ml xylene. Under tilsætning af 14,2 g ethyldiisopropylamin opvarmer man 2 timer ved tilbagesvalingstemperatur. Efter afkøling, eventuelt efter inddampning, filtreres. Resten omkrystalliseres af n-butanol. Man opnår således 1-methyl-3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidon-2 med et smeltepunkt på 160 - 162°C, identisk med det ifølge eksempel 4 opnåede produkt. Udbytte 71% af det teoretiske.

Eksempel 8

28,4 g α -(o-sulfobenzoesyreimido)- γ -hydroxy-smørsyreamid opløses i 250 ml xylene og opvarmes flere timer ved tilbagesvalingstemperatur med vandudskillere. Efter udskillelse af den teoretiske vandmængde lader man afkøle og opnår således, eventuelt efter inddampning, 3-(o-sulfobenzoesyreimido)-pyrrolidon-2 i form af hvide krystaller. Efter omkrystallisation af n-butanol smelter forbindelsen ved 219 - 223°C, og den er identisk med det ifølge eksempel 1 opnåede produkt.

Eksempel 9

10 g af oximen af 2-(o-sulfobenzoesyreimido)-cyclopentanon opløses i 300 ml polyphosphorsyre og opvarmes 20 minutter ved 125°C. Efter afkøling fortyndes reaktionsblandingen med 1000 ml vand og ekstraheres flere gange med chloroform. De forenede chloroformekstrakter tørres. Efter fjernelse af opløsningsmidlet omkrystalliseres den olieagtige rest af n-butanol. Smeltepunkt 246 - 248°C, identisk med det ifølge eksempel 2 opnåede produkt.

Den i det foregående som udgangsmateriale anvendte oxim opnår man på følgende måde:

36 g 2-chlorcyclopentanon opløses i 400 ml absolut dimethylformamid og tilsættes 54 g tørret natriumsalt af o-sulfobenzoesyreimid. Reaktionsblandingen opvarmes 2 timer ved 130 - 140°C. Man frafiltrerer udfældet natriumchlorid og inddamper opløsningen i vakuum. Man opløser i vand og ekstraherer flere gange med ether. Den efter afdestillation af opløsningsmidlet tilbageblivende olieagtige rest optages i acetone og fældes med petroleumsether med kogepunktsintervallet 90 - 120°C. De hvide krystaller omkrystalliseres af eddikesyreester. Man opnår således 2-(o-sulfobenzoesyreimido)-cyclopentanon med et smeltepunkt på 163 - 165°C.

27 g af den i det foregående nævnte forbindelse opløses i 500 ml ethanol, tilsættes 7 g hydroxylamin, hydrochlorid, opløst i 250 ml vand, og 5 g soda og opvarmes 30 minutter under tilbagesvaling. Ved afkøling opnår man oximen med et smeltepunkt på 175 - 180°C.

Eksempel 10

9 g 1-ethyl-3-brompiperidon-2 opløses i 34 ml absolut dimethylformamid. Man tilsætter 10,4 g tørret natriumsalt af o-sulfobenzoesyreimid og opvarmer under tilbagesvaling i 15 minutter under omrøring. Man afkøler til stuetemperatur og udhælder reaktionsblandingen i 175 ml vand. Ved omrøring, eventuelt efter tilsætning af noget ether, krystalliserer den udfældede olie. Bundfaldet frasuges, vaskes med vand og tørres i vakuum ved 60°C. Efter omkrystallisation af n-butanol opnår man 1-ethyl-3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidon-2 med et smeltepunkt på 147 - 150°C i et udbytte på 42% af det teoretiske.

Den i eksemplet som udgangsmateriale anvendte 1-ethyl-3-brom-piperidon-2 opnår man ved en fremgangsmåde, der er analog med den i eksempel 5 beskrevne. Den som forstadie opnåede 1-ethyl-3,3-dibrompiperidon-2 smelter ved 33 - 35°C.

Eksempel 11

19,2 g 1-propyl-3-brompiperidon-2 opløses i 68 ml absolut dimethylformamid. Denne opløsning sætter man til 20,8 g tørret natriumsalt af o-sulfobenzoesyreimid. og opvarmer 10 minutter under omrøring og tilbagesvaling. Den til stuetemperatur afkølede reaktionsblanding udhældes i 350 ml vand og ekstraheres med chloroform. Efter tørring af ekstraktionsopløsningen over magnesiumsulfat afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum. Resten bringes til krystallisation med 100 ml ether, krystallerne frasuges og omkrystalliseres af n-butanol. Man opnår således 1-propyl-3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidon-2 med et smeltepunkt på 129 - 131°C i et udbytte på 36% af det teoretiske.

Den i eksemplet som udgangsmateriale anvendte 1-propyl-3-brompiperidon-2 opnår man ved en fremgangsmåde analog med den i eksempel 5 beskrevne. Den som forstadie opnåede 1-propyl-3,3-dibrompiperidon-2 kunne ikke bringes til krystallisation.

Eksempel 12

Analogt med eksempel 11 opnår man ud fra 1-isopropyl-3-brompiperidon-2 1-isopropyl-3-(o-sulfobenzoesyreimido)-piperidon-2 med et smeltepunkt på 166 - 168°C efter omkrystallisation af n-butanol i et udbytte på 38% af det teoretiske.

Den i eksemplet som udgangsmateriale anvendte 1-isopropyl-3-brompiperidon-2 opnår man ved en fremgangsmåde analog med den i eksempel 5 beskrevne. Den som forstadie anvendte 1-isopropyl-3,3-dibrompiperidon-2 krystalliserer efter tilsætning af petroleumsether og smelter ved 72 - 75°C.

De i eksemplerne 10 - 13 som udgangsmateriale anvendte monobromforbindelser anvendes som olieagtige råprodukter.

Eksempel 13

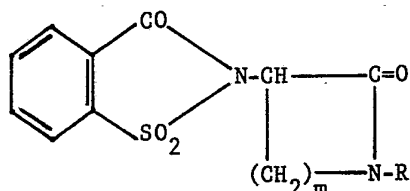
10 g 1-methyl-3-brompyrrolidon-2 opløses i 44 ml absolut dimethylformamid. Man tilsætter 13,4 g tørret natriumsalt af o-sulfobenzoesyreimid og opvarmer 10 minutter under omrøring til tilbagesvaling. Man afkøler til stuetemperatur og udhælder reaktionsblandingen i 230 ml vand. Man ekstraherer med chloroform, tørrer ekstraktionsopløsningen over magnesiumsulfat og afdestillerer opløsningsmidlet i vakuum. Resten optages i 50 ml varm n-butanol, tilsættes efter afkøling 100 ml ether, og de dannede krystaller frasuges. Efter omkrystallisation af n-butanol opnår man 1-methyl-3-(o-sulfobenzoesyreimido)-pyrrolidon-2 ved et smeltepunkt på 141 - 143°C i et udbytte på 32% af det teoretiske.

Den i eksemplet som udgangsmateriale anvendte 1-methyl-3-brompyrrolidon-2

opnår man ved en fremgangsmåde analog med den i eksempel 5 beskrevne. Den som forstadie anvendte 1-methyl-3,3-dibrompyrrolidon-2 smelter ved $64 - 73^{\circ}\text{C}$.

P A T E N T K R A V

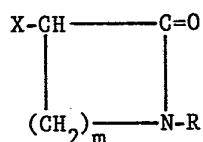
Analogifremgangsmåde til fremstilling af lactamer med den almene formel



I

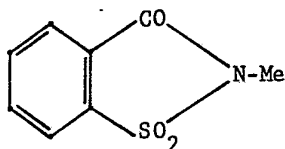
hvor R betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 - 3 carbonatomer og m et tal 2 - 4, kendetegnet ved, at man

a) omsætter en forbindelse med den almene formel



II

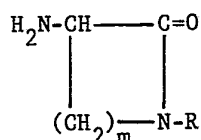
hvor R og m har den i det foregående nævnte betydning, og X betegner et halogenatom, fortrinsvis et chlor- eller bromatom, med en forbindelse med den almene formel



III

hvor Me betegner et metal, fortrinsvis natrium eller kalium,

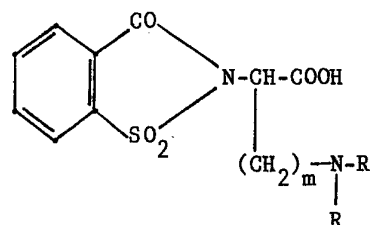
b) omsætter en forbindelse med den almene formel



IV

hvor R og m har den i det foregående nævnte betydning, eller et salt af en forbindelse med den almene formel IV med o-sulfobenzoesyredichlorid eller -dibromid eller med o-sulfobenzoesyreanhydrid,

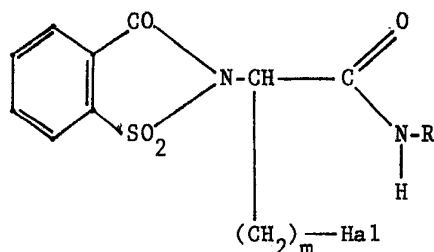
c) ringslutter en forbindelse med den almene formel



V

hvor R og m har den i det foregående nævnte betydning, eller et funktionelt derivat af en forbindelse med formelen V ved forhøjet temperatur og/eller tilsætning af kondensationsmidler,

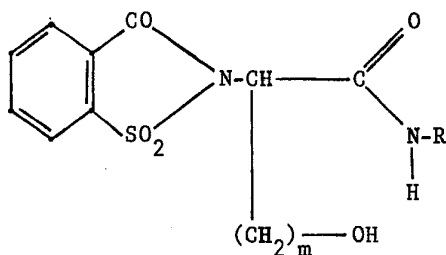
d) ringslutter en forbindelse med den almene formel



VI

hvor R og m har den i det foregående nævnte betydning, og Hal betegner et halogenatom, i nærværelse af organiske eller uorganiske baser,

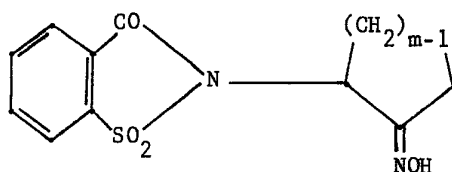
e) ringslutter en forbindelse med den almene formel



VII

hvor m og R har den i det foregående nævnte betydning, ved forhøjet temperatur og/eller tilsætning af vandfraspaltende midler, eller

f) underkaster en oxim med den almene formel



VIII

hvorim har den i det foregående nævnte betydning, en Beckmann-omlejring under sure betingelser.

Fremdragne publikationer:
