



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono 23.07.71 (P. 173789)

Pierwszeństwo: 24.07.70 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.75

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1977

MKP C07d 27/08

Int. Cl.²
C07D 207/26

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: UCB S.A., Saint-Gilles-lez-Bruxelles (Belgia)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych p-chlorowco-fenylopirolidynonów-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych p-chlorowco-fenylopirolidynonów-2 i ich diastereoizomerów cis i trans nadających się do stosowania w terapii.

P-chlorowco-fenylopirolidynony-2 odpowiadają wzorowi ogólnemu 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, zawierający 1—5 atomów węgla, R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—7 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy i Hal oznacza atom chlorowca.

Stwierdzono, że pochodne fenylopirolidynonu-2 o wzorze 1 posiadają interesujące właściwości lecznicze, a mianowicie wykazują znaczne oddziaływanie na centralny system nerwowy. Posiadają one wybitne właściwości działania przeciwlękowego potwierdzone badaniami farmakologicznymi. Ponadto stwierdzono, że odznaczają się one właściwościami psychopobudzania i przeciwdepresyjnymi oraz zapobiegają niedotlenieniu spowodowanemu brakiem tlenu. Ta ostatnia właściwość pozwala wysnuć wniosek co do przydatności wspomnianych substancji w leczeniu, między innymi następstw niedomagań mózgowo-naczyniowych, urazów czaszki itp. Substancje te odznaczają się poza tym małą toksycznością.

Sposób według wynalazku polega na tym, że poddaje się reakcji dwuazowania p-aminofenylopirolidynon-2 o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3

2

mają wyżej określone znaczenie, przy czym reakcję dwuazowania prowadzi się w środowisku wodnym z dodatkiem azotynu metalu alkalicznego, w obecności kwasu chlorowcowodorowego w temperaturze 0—5°C i otrzymuje się sól dwuazoniową, którą z kolei poddaje się reakcji Sandmeyera w obecności halogenku miedzi lub sproszkowanej miedzi metalicznej.

Produkt wyjściowy p-amino-fenylopirolidynon-2 można wytwarzać np. przez redukcję katalityczną lub chemiczną odpowiedniego p-nitro-fenylopirolidynonu-2. Ten ostatni związek otrzymuje się przez nitrowanie fenylopirolidynonu-2 z niepodstawioną grupą fenylową. Nitrowania dokonuje się przy użyciu kwasu azotowego, mieszaniny stężonych kwasów azotowego i siarkowego lub innego środka nitrującego.

Para-chlorowco-fenylopirolidynony-2 wytwarzane sposobem według wynalazku uzyskuje się często w postaci mieszaniny diastereoizomerów cis i trans. Mieszaniny te można rozdzielić na składniki cis i trans znanymi sposobami, na przykład przy pomocy krystalizacji frakcyjnej lub chromatografii kolumnowej. Oprócz tego wytworzone produkty składają się z mieszanin recemicznych izomerów optycznie czynnych d i l. Mieszaniny te można również rozdzielić na poszczególne optycznie czynne izomery przy pomocy znanych sposobów.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania diastereoizomerów cis i trans oraz po-

staci optycznie czynnych (d i l) i mieszanin racemicznych (d, l) podstawionych p-chlorowco-fenylopirolidynonów-2 o wzorze ogólnym 1.

W celu wykazania działania przeciwlękowego związków wytworzonych sposobem według wynalazku wykonano następujące doświadczenie: szczury poddano działaniu serii wstrząsów elektrycznych powodujących ból kończyn, przy czym każdy wstrząs trwał 3 sekundy i powtarzano je co 30 sekund w ciągu 10 minut. Stwierdzono w czasie trwania pierwszej serii, że szczury uciekają przed zakończeniem wstrząsu w około 15 przypadkach na 20 wstrząsów.

Przeciwnie, jeśli te same zwierzęta poddaje się nowej serii wstrząsów w kilka godzin po zakończeniu poprzedniej wówczas paradoksalnie, zamiast bardziej doświadczonego zachowania się zwierząt po odbytych treningu, stwierdza się zmniejszenie liczby ucieczek. Zwierzęta są obojętne i trudniej udaje im się uciec przed końcem wstrząsów. Takie zachowanie się jest wywołane lekkiem wynikającym z warunków doświadczenia.

Podawanie szczurom dootrzewnowo produktu przeciwlękowego przed wykonaniem drugiej serii wstrząsów poprawia zachowanie się zwierząt zwiększając liczbę ucieczek przed końcem wstrząsu i zmniejszając opóźnienie tych ucieczek.

Grupę szczurów poddanych doświadczeniom porównywano z kontrolną grupą zwierząt, którym wstrzykiwano płyn fizjologiczny w takich samych warunkach.

Poszukiwano najmniejszej dawki produktu przeciwlękowego, która poprawia w widoczny sposób zachowanie się badanych szczurów w porównaniu z zachowaniem szczurów kontrolnych.

We wspomnianych badaniach stosowano następujące produkty oznaczone literami od A do G, otrzymane sposobem według wynalazku:

- A. 4-p-bromofenilo-3-metylopirolidynon-2
- B. 4-p-chlorofenilo-3-metylopirolidynon-2
- C. 4-p-chlorofenilo-3-etylopirolidynon-2 (izomer cis)
- D. 4-p-chlorofenilo-3-etylopirolidynon-2 (izomer trans)
- E. 4-p-chlorofenilo-3-metylopirolidynon-2 (izomer cis)
- F. 4-p-chlorofenilo-3-metylopirolidynon-2 (izomer trans)
- G. 4-p-fluorofenilo-3-metylopirolidynon-2.

Następująca tablica podaje dla każdego produktu stosowanego w doświadczeniach najmniejszą dawkę w milimolach na 1 kg ciężaru zwierzęcia, przy której stwierdzono działanie przeciwlękowe.

Produkt	Dawka
A	0,032
B	0,10
C	0,18
D	0,10
E	0,032
F	0,024
G	0,032

Zastosowanie w opisywanym doświadczeniu znanego środka przeciwlękowego, chlorodwuazepoksydu, to jest 7-chloro-2-metyloamino-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepino-4-tlenku, wykazało, że najmniejsza dawka, przy której stwierdzono działanie przeciwlękowe wynosiła 0,03 mola/kg.

W porównaniu z tym znanym środkiem przeciwlękowym związki wytworzone sposobem według wynalazku nie wywołują ataksji, co stanowi ich zaletę.

Ponadto związki wytworzone sposobem według wynalazku są mniej toksyczne, a mianowicie toksyczność DL_{50} dla szczura, określona przy podawaniu dootrzewnowym wynosi 520 mg/kg dla produktu B i 306 mg/kg dla produktu F, podczas gdy dla chlorodwuazepoksydu wynosi ona 240 mg/kg.

Opisywane związki podaje się bądź doustnie w postaci preparatów stałych lub ciekłych zawierających typowe dodatki, bądź też doodbytniczo w postaci wlewek. W zasadzie podaje się je zwykle w dawkach około 20—200 mg raz lub dwa razy dziennie, a ściśle ustalenie dawki zależy od ciężaru i stanu leczonego oraz wybranego sposobu podawania leku.

Następujący przykład wyjaśnia sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład. Wytworzenie 4-p-bromofenilo-3-metylopirolidynonu-2

Roztwór 13 g (0,0684 mola) 4-p-aminofenilo-3-metylopirolidynonu-2 w 40 ml 40% (0,2336 mola) ochładza się do temperatury 0°C. Następnie podaje się roztwór dwuazowaniu, dodając w temperaturze 0—5°C małymi porcjami roztwór 6,1 g azotynu sodu w 20 ml wody, po czym dodaje się ostrożnie 1 g miedzi elektrolitycznej i ogrzewa mieszaninę w temperaturze 80°C w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu ekstrahuje się mieszaninę reakcyjną toluenem, suszy warstwę toluenową i odparowuje ją do sucha. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny toluenu z heksanem 1:1, otrzymując 5 g 4-p-bromofenilo-3-metylopirolidynonu-2 o temperaturze topnienia 127—130°C.

Substancję wyjściową 4-p-aminofenilo-3-metylopirolidynon-2 wytwarza się następująco: mieszaninę 116 g 3-metylo-4-fenylpirolidynonu-2 w 330 g stężonego kwasu siarkowego oziębia się do około 0—5°C. Następnie, utrzymując tę samą temperaturę, przystępuje się do nitrowania. Dodaje się stopniowo 62 g mieszaniny dymiącego kwasu azotowego i 62 g stężonego kwasu siarkowego, miesza w ciągu 3 godzin i wylewa do 4 kg wody z lodem. Miesza jeszcze 30 minut, odsącza i przemywa kilka razy wodą. Wydzielony produkt rekrystalizuje się dwukrotnie z wrzącego absolutnego etanolu. Uzyskuje się 60 g 3-metylo-4-p-nitrofenylpirolidynonu-2 o temperaturze topnienia 236—237°C.

45 g tak spreparowanego 3-metylo-4-p-nitrofenylpirolidynonu-2 rozpuszcza się w 3 litrach absolutnego etanolu i uwodarnia w temp. 100°C wodorem pod ciśnieniem 90 kg/cm² w obecności 5 g niklu Raney'a jako katalizatora. Gdy wodór został zabsorbowany, odsącza się katalizator, a przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość rekrystalizuje

dwukrotnie z etanolu. Uzyskuje się 30 g 4-p-aminofenylo-3-metylopirolidynonu-2 o temp. topnienia 190—194°C.

Sposobem według wynalazku wytwarza się następujące produkty:

(1) 4-p-chlorofenylo-3-metylopirolidynonu-2 o temp. wrzenia 165—175°C/0,5 mm Hg. Metodą krystalizacji frakcyjnej rozdziela się w toluenie izomer cis o temp. topn. 149—151°C i izomer trans o temp. topn. 129—133°C;

(2) 4-p-chlorofenylo-3-etylopirolidynonu-2 o temp. wrzenia 160°C/0,2 mm Hg. Po krystalizacji z układu toluen — heksan otrzymuje się izomer cis o temp. topn. 132°C—134°C i izomer trans o temp. topn. 86—90°C;

(3) 4-p-chlorofenylo-3,3-dwumetylopirolidynonu-2 o temp. topn. 130—132°C (toluol — heksan);

(4) 4-p-fluorofenylo-3-metylopirolidynonu-2 o temp. wrzenia 158—165°C/0,1 mm Hg i temp. topn. 90—118°C po krystalizacji z układu toluen — heksan;

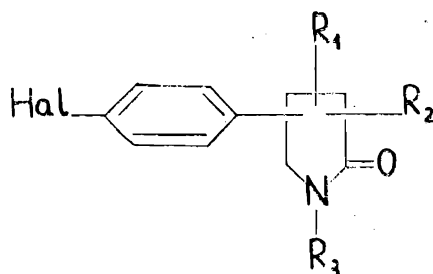
(5) 4-p-chlorofenylo-5-metylopirolidynonu-2 o temp. wrzenia 172—178°C/0,1 mm Hg i temp. topnienia 114—120°C (1:1 toluen — heksan);

(6) 4-p-chlorofenylo-5,5-dwumetylopirolidynonu-2 o temp. wrzenia 175—185°C/0,001 mm Hg i temp. topn. 151—154°C (octan etylu);

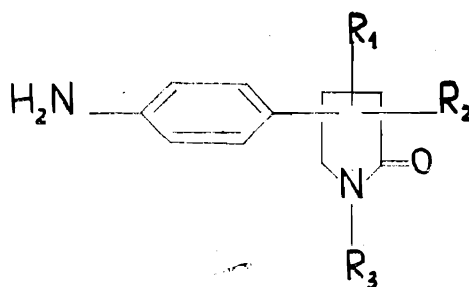
(7) 4-p-chlorofenylo-N-metylo-3-metylopirolidynonu-2 o temp. wrzenia 140°C/0,1 mm Hg.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych podstawionych p-chlorowco-fenylopirolidynonów-2 o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, zawierający 1—5 atomów węgla, R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—7 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy i Hal oznacza atom chlorowca jak również ich diastereoizomerów cis i trans, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji dwuazowania p-aminofenylopirolidynonu-2 o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej określone znaczenie, przy czym reakcję dwuazowania prowadzi się w środowisku wodnym z dodatkiem azotynu metalu alkalicznego, w obecności kwasu chlorowcowodorowego w temperaturze 0—5°C i otrzymuje się sól dwuazoniową, którą z kolei poddaje się reakcji Sandmeyer'a i, w razie potrzeby, uzyskany, w postaci mieszaniny diastereoizomerów, produkt rozdziela się na jego składniki cis i trans.



Wzór 1



Wzór 2