



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu tymczasowego nr 107 762

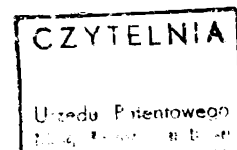
Int. Cl.³ C07D 207/40

Zgłoszono: 23.08.79 (P. 217908)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 17.11.80

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1982



Twórcy wynalazku: Jerzy Lange, Wiesław Mazur, Sławomir Rump,
Izabella Ilczuk, Karol Walczyna

Uprawniony z patentu tymczasowego: Politechnika Warszawska, Warszawa;
Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych imidu kwasu bursztynowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych imidu kwasu bursztynowego o właściwościach leczniczych, stanowiący ulepszenie sposobu według patentu nr 107762. Pochodne te wykazują silne działania przeciwdrgawkowe, szczególnie w przypadku drgawek wywołanych u zwierząt prądem elektrycznym.

Działanie to jest silniejsze od działania bliskich strukturalnie leków przeciwdrgawkowych stosowanych w leczeniu różnych form padaczki, takich jak N-metyloimid kwasu fenylobursztynowego (phensuximide) lub imid kwasu m-bromofenylobursztynowego (Lefadol). W stosunku do tych leków działanie związków według wynalazku jest znacznie przedłużone, co ma bardzo istotne znaczenie przy terapii schorzeń padaczkowych. Związki według wynalazku wykazują również znacznie niższą toksyczność niż znane dotąd leki, charakteryzując się szczególnie korzystnym współczynnikiem terapeutycznym (stosunek dawki toksycznej do dawki skutecznej leczniczo).

Sposobem według wynalazku wytwarza się pochodne imidu kwasu bursztynowego o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom chlorowca.

Znany z patentu nr 107 762 sposób wytwarzania pochodnych imidu kwasu bursztynowego o wzorze ogólnym 1, w którym X ma wyżej podane znaczenie polega na reakcji bezwodnika podstawionego kwasu fenylobursztynowego o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chlorowca z hydratami hydrazyny o stężeniu 40–100%. Reakcję prowadzi się bez rozpuszczalnika lub w rozpuszczalniku obojętnym, w temperaturze poniżej 30°C, następnie po oddestylowaniu ewentualnego rozpuszczalnika, podnosi się stopniowo temperaturę mieszaniny reakcyjnej do 60–180°C, ewentualnie obniżając ciśnienie, zwłaszcza przy temperaturach poniżej 100°C. W tej temperaturze utrzymuje się mieszaninę reakcyjną aż do całkowitego usunięcia składników destylujących w tej temperaturze.

Sposobem według wynalazku, bezwodnik podstawionego kwasu fenylobursztynowego o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z hydratami hydrazyny o stężeniu 40–100%, w temperaturze poniżej 30°C, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, a następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 90–120°C, utrzymując ją w tej temperaturze przez 4–6 godzin. W końcowej fazie procesu oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, tak, aby uniknąć przegrzania i częściowego rozkładu produktu.

Reakcję bezwodnika podstawionego kwasu fenylobursztynowego z hydratami hydrazyny prowadzi się do otrzymania niewyodrębnionego monohydrazynu podstawionego kwasu fenylobursztynowego w obojętnym rozpuszczalniku organicznym w temperaturze poniżej 30°C, ponieważ przy wyższych temperaturach zachodzą reakcje uboczne, które utrudniają, a często uniemożliwiają wyodrębnienie pożądanego produktu końcowego, na skutek tworzenia się znacznej ilości zanieczyszczeń. Zachodzący następnie proces cyklizacji monohydrazynu prowadzi do otrzymania N-aminoimidu o wzorze I. Proces ten przebiega w temperaturze 90–120°C, w obecności rozpuszczalnika organicznego wprowadzonego na początku procesu. Prowadzenie procesu bez usuwania rozpuszczalnika zmniejsza udział niepożądanych reakcji międzyfazowych, sprzyjając pożądanym reakcjom wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji z utworzeniem cyklicznego układu imidowego. Uzyskuje się w ten sposób znacznie wyższą wydajność procesu przy zmniejszeniu udziału procesów ubocznych.

Jako obojętny rozpuszczalnik organiczny stosuje się cykliczny eter, korzystnie czterowodorofuran lub dioksan, lub alkohole alifatyczne, korzystnie alkohol n-propylowy, alkohole butylowe lub amylowe. Można również jako rozpuszczalniki stosować niższe wrzące alkohole takie jak metylowy, etylowy lub izopropylowy, jednak w tym przypadku od chwili rozpoczęcia ogrzewania mieszaniny reakcyjnej należy prowadzić proces w naczyniu zamkniętym, pozwalającym na uzyskanie temperatury 90–120°C, koniecznej do cyklizacji. Podobnie można stosować niższe wrzące etery, takie jak dwubutylowy, dwupropylowy lub dwuetylowy. Również możliwe jest stosowanie dowolnie dobranych mieszanin wymienionych wyżej rozpuszczalników.

Sposób według wynalazku jest bliżej objaśniony w przykładach wykonania.

Przykład I. Do 1000 ml n-butanolu ochłodzonego do temperatury 3–5°C dodano 52 g (0,204 mola) bezwodnika kwasu n-bromofenylobursztynowego a następnie wdroplono powoli przy stałym mieszanii 13,1 g (0,210 mola) 80% wodnego roztworu hydratu hydrazyny regulując szybkość wkraplania tak, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 10°C. Gdy po wprowadzeniu całej ilości hydratu hydrazyny temperatura mieszaniny reakcyjnej zaczęła wykazywać tendencję spadkową, przerwano chłodzenie i mieszano jeszcze przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewano do wrzenia przez 5 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika do pozostałej gęstej cieczy dodano 200 ml etanolu podgrzewając do otrzymania roztworu, z którego po ochłodzeniu krystalizowało 46 g N-aminoimidu kwasu m-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 103,5 do 105,5°C. Wydajność reakcji wynosi 84%.

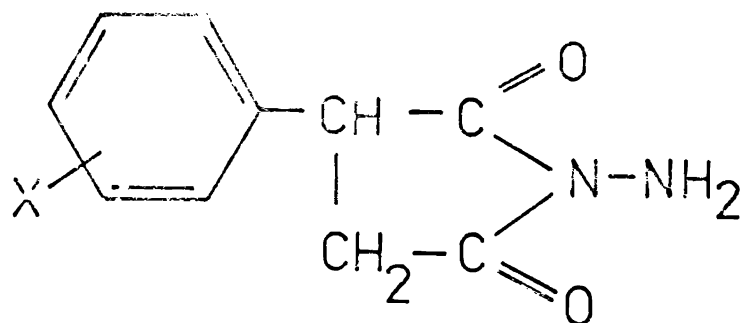
Przykład II. Do 800 ml n-propanolu ochłodzonego do temperatury 3–5°C dodano 58 g (0,3 mola) bezwodnika kwasu m-fluorofenylobursztynowego, a następnie wdroplono powoli przy stałym, intensywnym mieszanii 40 g (0,315 mola) 40% wodnego roztworu hydratu hydrazyny utrzymując przez cały czas wkraplania mieszaninę reakcyjną w temperaturze nie przekraczającej 15°C. Po wprowadzeniu całej ilości hydratu hydrazyny mieszaninę reakcyjną mieszano jeszcze przez 2 godziny w temperaturze pokojowej a następnie ogrzewano do wrzenia przez 8 godzin. Postępując dalej jak w przykładzie I otrzymano 47 g N-aminoimidu kwasu m-fluorofenylobursztynowego w temperaturze topnienia 110–111°C. Wydajność procesu wynosi 75,5%.

Przykład III. Do roztworu sporządzonego przez mieszanie 12,8 g (0,256 mola) 100% hydratu hydrazyny i 600 ml alkoholu izoamylowego i ochłodzonego do temperatury 2–5°C dodano porcjami przy stałym mieszanii 44 g (0,25 mola) bezwodnika kwasu fenylobursztynowego, utrzymując przez cały czas dodawania temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 15°C przez stosowanie silnego chłodzenia. Postępując dalej jak w przykładzie I, skróciwszy jedynie czas ogrzewania do wrzenia do 3 godzin, otrzymano 37,5 g N-aminoimidu kwasu fenylobursztynowego o temperaturze topnienia 102–103°C. Wydajność procesu wynosi 79%.

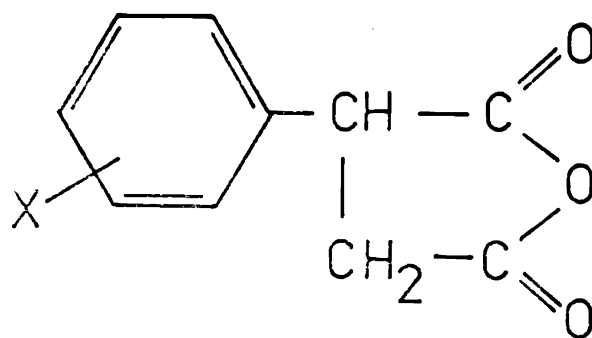
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych imidu kwasu bursztynowego o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom chlorowca, przez reakcję bezwodnika podstawionego kwasu fenylobursztynowego o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chlorowca z hydratami hydrazyny o stężeniu 40–100%, w temperaturze poniżej 30°C, według patentu nr 107762, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, a następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 90–120°C, utrzymując ją w tej temperaturze przez 4–6 godzin.

2. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że jako obojętny rozpuszczalnik organiczny stosuje się cykliczny eter, korzystnie czterowodorofuran lub dioksan, lub alkohole alifatyczne, korzystnie alkohol n-propylowy, alkohole butylowe lub amylowe.



WZÓR 1



WZÓR 2