



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

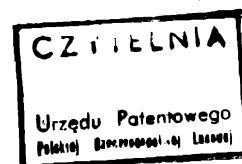
Int. Cl.³ C07D 405/06
C07D 307/32

Zgłoszono: 17.05.80 (P. 224340)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 27.03.81

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1983



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

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

Sposób wytwarzania nowych β -aminometylopo pochodnych γ -/p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych β -aminometylopo pochodnych γ -/p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę pirolidynową lub piperidynową.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują słabe działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy oraz służą jako półprodukty do dalszych przemian chemicznych, w reakcjach amonolizy, hydrazynolizy i aminolizy.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych β -aminometylopo pochodnych γ -/p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę pirolidynową lub piperidynową polega na reakcji aminometylowania kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego, do którego dodaje się 39% formalinę i pirolidynę lub piperidynę, w obecności III-rzędowego alkoholu butylowego w temperaturze 80–100°C, a tak otrzymane β -aminometylopo pochodne wyjściowego kwasu o wzorze ogólnym 2, w którym Am ma wyżej podane znaczenie, redukuje się borowodorkiem sodowym w alkalicznym środowisku wodnoalkoholowym w temperaturze powyżej 20°C, korzystnie w temperaturze 35–40°C, zaś tak otrzymane związki o wzorze ogólnym 3 cyklizuje się przez ogrzewanie w toluenie, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w czasie 2–4 godzin.

Z badań farmakologicznych wynika, że kwasy β -aminometylo- γ -/p-chlorofenylo/- γ -hydroksymasłowe posiadają właściwości deprymujące ośrodkowy układ nerwowy. Okazało się, że jeżeli te hydroksykwasy podda się cyklizacji sposobem według wynalazku, to otrzymuje się nowe związki, które posiadają takie same własności farmakologiczne, lecz słabsze niż wyjściowe hydroksykwasy, to znaczy wykazują działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy, lecz są przy tym mało toksyczne. Toksyczność ostra tych związków, którą oceniono metodą Litchfielda i Wilcoxa, po podaniu dootrzewnowym i doustnym (LD₅₀) wahała się w granicach 552–1625 mg/kg. W badaniu wpływu na ruchliwość spontaniczną, działanie deprymujące w dawce 0,1 LD₅₀ wykazały oba preparaty. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazały słabe działanie antagonyistyczne w stosunku do pentetrazolu. Oba preparaty podane w dawce 0,1 LD₅₀ znosiły w stopniu

statystycznie znamiennej objawy działania L-5-HTP. Ponadto badane związki w dawce 0,04 LD₅₀ potęgowały działanie DOPA u zwierząt z zahamowaną aktywnością MAO. Prócz tego związki wytwarzane sposobem według wynalazku stanowią półprodukty do dalszych reakcji chemicznych: amonolizy, hydrazynolizy lub aminolizy aminami takimi jak: alliloamina, benzyloamina, cykloheksyloamina. Związki te mają właściwości deprymujące ośrodkowy układ nerwowy i zarazem przeciwzapalne. Działanie przeciwzapalne wykazano w teście karagininowym. Badane preparaty zmniejszały obrzęk łapy szczura o około 70–40%. Działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy wykazane zostało w szeregu testach. Toksyczność ostra tych związków, którą oceniano metodą Litchfielda i Wilcoxa, po podaniu dootrzewnowym i doustnym (LD₅₀) wahała się w granicach 270–2000 mg/kg. W badaniu wpływu na ruchliwość spontaniczną, działanie deprymujące w dawce 0,1 LD₅₀ wykazały wszystkie badane preparaty. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazały silny synergizm z heksobarbitalem. Badane preparaty znosiły drgawki elektryczne i kardiazolowe, szczególnie silne działanie obserwowano po dodaniu amidów podstawionych. Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazały działanie przeciwerotynowe, w dawce 0,1 i 0,063 LD₅₀ znosiły u badanych zwierząt objawy wywołane podaniem L-5-HTP. Preparaty te potęgowały też działanie DOPA u zwierząt z zahamowaną aktywnością MAO.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w następujących przykładach realizacji.

Przykład I. 2,16 g (0,0101 mola) kwasu β -p-chlorobenzoilo/-propionowego zawiesza się w 10 cm³ III-rzęd. alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 2,0 kg (0,0285 mola) pirolidyny i 1,43 cm³ 39% formaliny (0,051 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 3,32 g chlorowodoru kwasu β -pirolidynometylo- β -p-chlorobenzoilo/-propionowego, z wydajnością 98% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topi się w temperaturze 159–161°C. 3,32 g (0,01 mola) chlorowodoru kwasu β -pirolidynometylo- β -p-chlorobenzoilo/-propionowego rozpuszcza się w 1,1 g (0,01 mola) węglanu sodu w 10 cm³ wody. Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i przy mieszaniu mechanicznym wprowadza się porcjami w ciągu 30–45 minut wodny roztwór 0,37 g (0,01 mola) borowodoru sodowego z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu. Podczas wkraplania borowodoru sodowego roztwór pieni się — w celu usunięcia piany dodaje się 25 cm³ etanolu. Po skropleniu całej ilości borowodoru sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, Utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C.

Po zakończonej reakcji oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a roztwór wodny pozostawia się do krystalizacji. Wydzielony surowy, krystaliczny produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się około 2,65 g kwasu β -pirolidynometylo- γ -p-chlorofenylo/- γ -hydroksymasłowego, co stanowi 90% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z wody topi się w temperaturze 167–170°C.

2,65 g (0,0088 mola) kwasu β -pirolidynometylo- γ -p-chlorofenylo/- γ -hydroksymasłowego zawiesza się w 55 cm³ toluenu. Zawiesinę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w nasadkę Dean-Stearka, aż do uzyskania klarownego roztworu, w ciągu około 4 godzin. Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany oleisty pirolidynometylolakton rozpuszcza się w niewielkiej ilości etanolu, dodaje się stechiometryczną ilość etanolowego roztworu kwasu maleinowego i pozostawia się do krystalizacji. Uzyskuje się 2,12 g wodoromaleinianu β -pirolidynometylo- γ -p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2, co stanowi 90% wydajności teoretycznej, który po krystalizacji z wody topi się w temperaturze 172–173°C.

Przykład II. 2,5 g (0,012 mola) kwasu β -p-chlorobenzoilo/-propionowego zawiesza się w 10 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 3,066 g (0,033 mola) piperydyny i 1,65 cm³ (0,059 mola) 39% formaliny. 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 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. Wydzielony krystaliczny produkt odsącza się i przemywa zimnym izopropanolem oraz suszy na powietrzu.

Otrzymuje się 3,46 g chlorowodoru kwasu β -piperydynometylo- β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego z wydajnością około 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt, po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topi się w temperaturze 159–161°C.

3,46 g (0,01 mola) chlorowodoru kwasu β -piperydynometylo- β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego rozpuszcza się w roztworze 1,1 g (0,01 mola) węglanu sodu w 10 cm³ wody. Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i przy mieszaniu mechanicznym wprowadza się porcjami w ciągu 30–45 minut wodny roztwór 0,37 g (0,01 mola) borowodoru sodowego z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu. Podczas skraplania borowodoru sodowego roztwór pienia się — w celu usunięcia piany dodaje się 25 cm³ etanolu. Po skropleniu całej ilości borowodoru sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C.

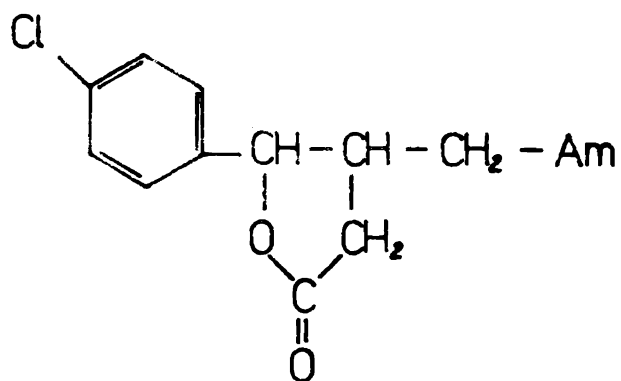
Po zakończonej reakcji oddestylowuje się etanol pod zmniejszonym ciśnieniem, a roztwór wodny pozostawia się do krystalizacji. Wydzielony surowy, krystaliczny produkt odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się około 2,8 g monohydratu kwasu β -piperydynometylo- γ -/p-chlorofenylo/- γ -hydroksymasłowego z wydajnością 85% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z wody topi się w temperaturze 151–153°C. 2,0 g (0,006 mola) monohydratu kwasu β -piperydynometalo- γ -/p-chlorofenylo/- γ -hydroksymasłowego zawiesza się w 35 cm³ toluenu. Zawiesinę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w nasadkę Dean-Stearka, aż do uzyskania klarownego roztworu, w ciągu 2–4 godzin.

Po zakończonej reakcji rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany oleisty piperydynometylolakton po pewnym czasie zestala się na krystaliczną masę. Uzyskuje się 1,7 g β -piperydynometylo- γ -/p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2, z wydajnością 95% wydajności teoretycznej. Produkt ten, po krystalizacji z eteru naftowego, topi się w temperaturze 86–87°C.

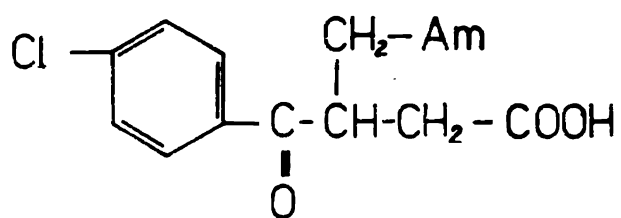
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych β -aminometylopochodnych γ -/p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę pirolidynową lub piperydynową, **znamienny tym**, że kwas β -/p-chlorobenzoilo/-propionowy poddaje się reakcji aminometylowania, dodając 39% formalinę oraz pirolidynę lub piperydynę, w obecności III-rzędowego alkoholu butylowego w temperaturze 80–100°C, a tak otrzymane β -aminometylopochodne wyjściowego kwasu o wzorze ogólnym 2, w którym Am ma wyżej podane znaczenie, redukuje się borowodorkiem sodowym w alkalicznym środowisku wodno-alkoholowym w temperaturze powyżej 20°C, korzystnie w temperaturze 35–40°C, zaś tak otrzymane związki o wzorze ogólnym 3 cyklizuje się przez ogrzanie w toluenie, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w czasie 2–4 godzin.

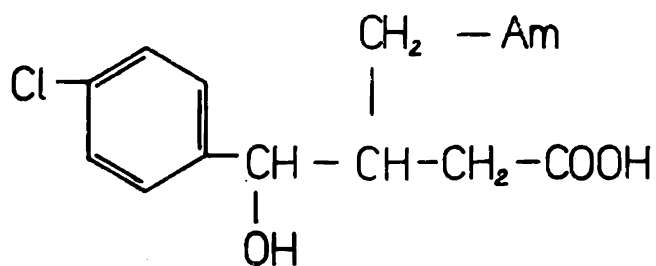
122 266



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3