



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

Int. Cl.³ C07D 405/12
C07D 413/06
C07D 307/32

Zgłoszono: 17.05.80 (P. 224341)

Zgłoszenie ogłoszono: 27.03.81

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1984



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

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

Sposób wytwarzania nowych β -aminometylopochodnych γ -/p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych β -aminometylopochodnych γ -/p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę morfoliową, N-metylopiperazynową lub N-/ β -hydroksyetylo/-piperazynową.

Związki wytworzone według wynalazku wykazują działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy, przy małej toksyczności.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych β -aminometylopochodnych γ -/p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę morfoliową, N-metylopiperazynową lub N-/ β -hydroksyetylo/-piperazynową, polega na reakcji aminometylowania kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego, do którego dodaje się 39% formalinę oraz morfolinę lub N-metylopiperazynę lub N-/ β -hydroksyetylo/-piperazynę, w obecności III-rzędowego alkoholu butylowego, w temperaturze 80°–100°C. Tak otrzymane β -aminometylopochodne wyjściowe kwasu o wzorze ogólnym 2, w którym Am ma wyżej podane znaczenie, redukuje się borowodorkiem sodowym w środowisku wodno-alkalicznym, w temperaturze powyżej 20°C, najkorzystniej w temperaturze 35°–40°C, przy czym wywołuje się spontaniczną wewnątrzcząsteczkową cyklizację, zakwaszając roztwór 10% kwasem solnym do pH 1–2.

Z przeprowadzonych badań farmakologicznych wynika, że β -aminometylopochodne kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego wykazują działanie przeciwdrgawkowe i deprymujące ośrodkowy układ nerwowy. Okazało się, że jeżeli pochodne te podda się redukcji i spontanicznej wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji sposobem według wynalazku, otrzymuje się nowe β -aminometylopochodne γ -/p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2, które również posiadają działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy, przy małej toksyczności. Toksyczność tych związków (LD₅₀) po podaniu doustnym lub dootrzewnowym oceniano metodą Litchfielda i Wilcoxa. Po podaniu doustnym LD₅₀ tych preparatów wahała się w granicach 1375–1875 mg/kg, a po podaniu dootrzewnowym mieściła się w granicach 458–750 mg/kg. W badaniu wpływu na ruchliwość spontaniczną działanie deprymujące w dawce 0,1 LD₅₀ wykazywały wszystkie preparaty. Badane związki wpływały również antagonistycznie na działanie L-5-HTP. Ponadto preparaty te w dawce 0,04 LD₅₀ potęgowały działanie DOPA u zwierząt z zahamowaną

aktywnością MAO. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku działały także antagonistycznie w stosunku do pentetozolu, a w teście maksymalnego szoku elektrycznego zapobiegały drgawkom klonicznym u 60–100% badanych zwierząt.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w następujących przykładach realizacji.

Przykład I. 2,5 g (0,0117 mola) kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego zawieszają się w 10 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 2,83 g (0,033 mola) morfoliny i 1,65 cm³ 39% formaliny (0,0589 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 około 3,5 g chlorowodoru kwasu β -morfolinometylo- β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego, z wydajnością około 85% wydajności teoretycznej.

Uzyskany produkt, po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topi się w temperaturze 166–168°C.

3,48 g (0,01 mola) chlorowodoru kwasu β -morfolinometylo- β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego rozpuszcza się w 20 cm³ wodnego roztworu węglanu sodu (1,1 g).

Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i wprowadza się porcjami przy mieszaniu mechanicznym wodny roztwór 0,37 g (0,01 mola) borowodoru sodowego, z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu w ciągu 30–45 minut. Po wkropleniu roztworu borowodoru sodowego mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C. Po tym czasie roztwór zakwasza się 10% kwasem solnym do pH około 1–2 i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po zakończonej reakcji wodę oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość po wysuszeniu nad pięciotlenkiem fosforu ekstrahuje się trzykrotnie etanolem, biorąc każdorazowo po 20 cm³. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany higroskopijny chlorowodorek β -morfolinometylo- γ -/p-chlorofenilo/-tetrahydrofuranonu-2 przeprowadza się w zwykły sposób w wolny lakton. Aminometylolakton rozpuszcza się w etanolu i dodaje stochiometryczną ilość etanolowego roztworu kwasu maleinowego. Uzyskuje się 3,3 g wodoromaleinianu β -morfolinometylo γ -/p-chlorofenilo/-tetrahydrofuranonu-2, z wydajnością 80% wydajności teoretycznej.

Produkt ten po krystalizacji z wody topi się w temperaturze 178–179°C.

Przykład II. 2,87 g (0,0135 mola) kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego zawieszają się w 15 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 3,79 g (0,0379 mola) N-metylopiperazyny i 1,9 cm³ 39% formaliny (0,068 mola). Zawiesinę reakcyjną miesza się utrzymując temperaturę 15–20°C w ciągu 30 minut, po czym ogrzewa na wrzącej łaźni wodnej 2,5 godziny. Z roztworu po ochłodzeniu krystalizuje bezbarwny produkt, który odsącza się, przemywa III-rzędowym alkoholem butylowym i suszy. Uzyskany surowy produkt oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny n-butanol-woda. Otrzymuje się 3,32 g kwasu β -[4-metylo-1-piperazylo/-metylo]- β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego o temperaturze topnienia 194–195°C, co stanowi 75% wydajności teoretycznej. Wytworzony wolny aminometyloketonokwas przeprowadza się w znany sposób w hydrat dwuchlorowodoru. Uzyskuje się 4,5 g hydratu dwuchlorowodoru kwasu β -[4-metylo-1-piperazylo/-metylo]- β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego, który po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda topi się w temperaturze 174–176°C.

4,15 g (0,01 mola) monohydratu dwuchlorowodoru kwasu β -[4-metylo-1-piperazylo/-metylo]- β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego rozpuszcza się w 20 cm³ wodnego roztworu węglanu sodu (1,2 g). Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i wprowadza porcjami — mieszając mechanicznie — 4 cm³ wodnego roztworu 0,37 g (0,01 mola) borowodoru sodowego, z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu, w ciągu 30–45 minut. Po wkropleniu roztworu borowodoru sodowego mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C. Po tym czasie roztwór zakwasza się 10% kwasem solnym do pH około 1–2, następnie wodę oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość po wysuszeniu nad pięciotlenkiem fosforu, ekstrahuje się trzykrotnie gorącym n-butanolem, biorąc każdorazowo po 25 cm³. Połączone ekstrakty pozostawia się po krystalizacji. Wydzielone kryształy odsącza się,

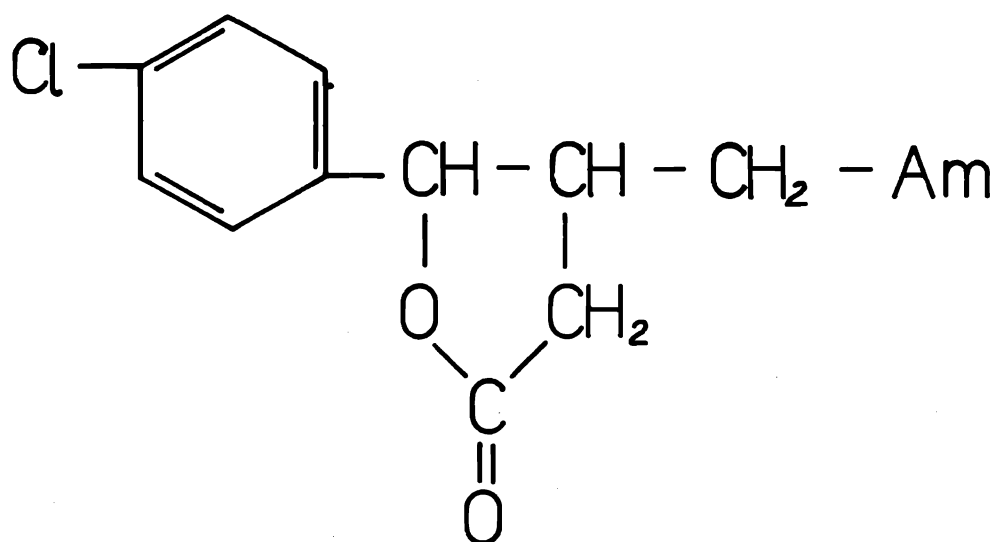
przemywa n-butanolem i suszy na powietrzu. Otrzymuje się około 3,4 g monohydratu dwuchlorowodorku β -[4-metylo-1-piperazylo/-metylo]- γ -p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2 z wydajnością 85% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z izopropanolu topi się w temperaturze 222°–224°C. Monohydrat dwuchlorowodorku aminometylotetrahydrofuranonu-2 przeprowadza się w zwykły sposób w wolny aminometylolakton, który po krystalizacji z lekkiej benzyny lub cykloheksanu topi się w temperaturze 81°–82°C.

Przykład III. 3,67 g (0,017 mola) kwasu β -p-chlorobenzoilo/-propionowego zawieszają się w 18 cm³ III-rzędowego alkoholu butylowego. Do zawiesiny wprowadza się 6,32 g (0,048 mola) N-/ β -hydroksyetylo/-piperazyliny i 2,42 cm³ 39% formaliny (0,086 mola). Zawiesinę reakcyjną miesza się utrzymując temperaturę w granicach 15–20°C w ciągu 30 minut, a następnie ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej w ciągu dalszych 45 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. Po zapoczątkowanej krystalizacji rozcieńcza się wodą do objętości około 350 cm³, odsącza nieprzereagowany wyjściowy kwas (około 0,35 g), a przesącz zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 objętości. Wydzielony surowy produkt odsącza się i suszy. Uzyskuje się 4,5 g dwuchlorowodorku kwasu β -[4-/ β -hydroksyetylo/-1-piperazylo/-metylo]- β -p-chlorobenzoilo/-propionowego, z wydajnością 80% wydajności teoretycznej. Wytworzony produkt, po krystalizacji z mieszaniny izopropanol-woda, topi się w temperaturze 186–188°C.

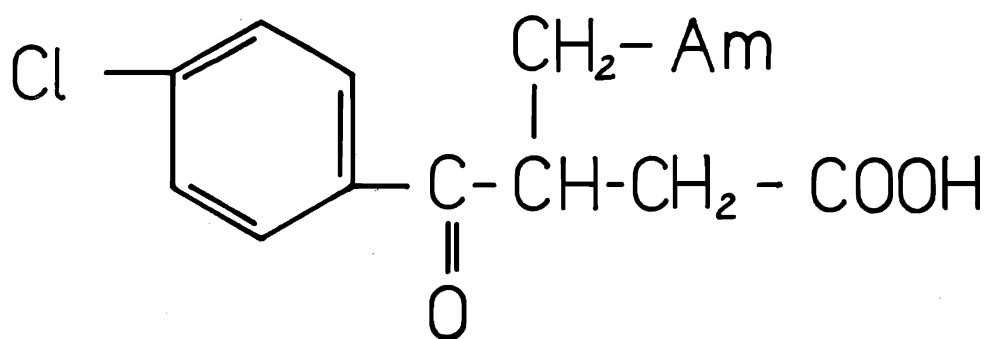
4,28 g (0,01 mola) dwuchlorowodorku kwasu β -[4-/ β -hydroksyetylo/-1-piperazylo/-metylo]- β -p-chlorobenzoilo/-propionowego rozpuszcza się w 20 cm³ wodnego roztworu węglanu sodu (1,2 g). Roztwór ogrzewa się do temperatury 35°C i wprowadza porcjami — mieszając mechanicznie — 4 cm³ wodnego roztworu 0,37 g (0,01 mola) borowodorku sodowego z dodatkiem kilku kropli 2N wodorotlenku sodu, w ciągu 30–45 minut. Po wkropleniu roztworu borowodorku sodowego mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę w granicach 35–40°C. Po tym czasie roztwór zakwasza się 10% kwasem solnym do pH około 1–2, następnie wodę oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość po wysuszeniu nad pięciotlenkiem fosforu, ekstrahuje się trzykrotnie gorącym etanolem, biorąc każdorazowo po 25–30 cm³. Połączone ekstrakty pozostawia się do krystalizacji. Wydzielone kryształy odsącza się, przemywa etanolem i suszy na powietrzu. Otrzymuje się około 3,1 g dwuchlorowodorku β -[4-/ β -hydroksyetylo/-1-piperazylo/-metylo]- γ -p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2 z wydajnością 75% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z metanolu topi się w temperaturze 213–215°C. Otrzymuje się około 3,1 g dwuchlorowodorku β -[4-/ β -hydroksyetylo/-1-piperazylo/-metylo]- γ -p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2 z wydajnością 75% wydajności teoretycznej. Uzyskany produkt po krystalizacji z metanolu topi się w temperaturze 213–215°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych β -aminometylopo pochodnych γ -p-chlorofenylo/-tetrahydrofuranonu-2 o wzorze ogólnym 1, w którym Am oznacza grupę morfolinową, N-metylopiperazynową lub N-/ β -hydroksyetylo/-piperazynową, **znamienny tym**, że kwas β -p-chlorobenzoilo/-propionowy poddaje się reakcji aminometylowania, dodając 39% formalinę oraz morfolinę lub N-metylopiperazynę lub N-/ β -hydroksyetylo/-piperazynę, 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 środowisku wodno-alkalicznym, w temperaturze powyżej 20°C, korzystnie w temperaturze 35–40°C, po czym wywołuje się spontaniczną wewnątrzcząsteczkową cyklizację, zakwaszając roztwór 10% kwasem solnym do pH 1–2.



Wzór 1



Wzór 2