

URZĄD
PATENTOWY
PRLPatent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 5

Zgłoszono: 05.VIII.1965 (P 110 342)

Pierwszeństwo: 06.VIII.1964 Wielka
Brytania

MKP C 07 d

27108

Opublikowano: 30.V.1968

UKD

Właściciel patentu: UCB (Union Chimique-Chemische Bedrijven) S. A.,
Bruksela (Belgia)Sposób otrzymywania nowych laktamów podstawionych przy
azocie

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych laktamów podstawionych przy azocie. Związki te można stosować w terapii, na przykład do leczenia choroby morskiej, hiperkinezy, hipertonii, epilepsji i tp.

Sposobem według wynalazku wytwarza się podstawione przy azocie laktamy o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 3—5, R oznacza ugrupowanie o wzorze 2, w którym m oznacza liczbę całkowitą 0—2, a R' i R'' oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenyloowy, alkinylowy lub arylowy i mogą tworzyć razem z atomem azotu amidu pierścień heterocykliczny.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji niepodstawionego przy azocie laktamu o wzorze 3, w którym n ma znaczenie wyżej podane z wodorkiem metalu alkalicznego, po czym otrzymaną pochodną metalu alkalicznego poddaje się reakcji z omegachloroacyloamidem o wzorze $Cl(CH_2)_mCON(R')R''$, w którym m, R' i R'' mają znaczenie wyżej podane. Reakcję tę przedstawia schemat 1, w którym Me oznacza atom metalu alkalicznego, a pozostałe symbole mają znaczenie wyżej podane.

Związki o wzorze 1, w którym R oznacza ugrupowanie o wzorze $CONHR'$, w którym R' ma znaczenie wyżej podane wytwarza się również na drodze reakcji niepodstawionego przy azocie laktamu o wzorze 3 z izocyjanianem o wzorze

2

$R'-N=C=O$, w którym R' ma znaczenie wyżej podane.

Reakcję tę przedstawia schemat 2, w którym wszystkie symbole mają znaczenie wyżej podane.

Według odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji estru alkilowego kwasu należącego do grupy kwasów laktamo-N-karboksylowych (w przypadku gdy $m=0$) i laktamo N-alkanokarboksylowych (w przypadku gdy $m=1$ lub 2) o wzorze 4, w którym n i m mają znaczenie wyżej podane, a Alk oznacza niższy rodnik alkilowy, ze związkiem o wzorze $HN(R')R''$, w którym R' i R'' mają znaczenie wyżej podane. Reakcję tę przedstawia schemat 3, w którym wszystkie symbole mają znaczenie wyżej podane.

Jak już wspomniano na wstępie, związki o wzorze 1 można stosować do leczenia na przykład choroby morskiej.

Leczenie choroby morskiej zawierają związki antyhistaminowe oraz ewentualnie antycholinergiczne. Stosowanie tych leków jest jednak ograniczone z powodu ich działania ubocznego, wywołującego uczucie senności (w przypadku związków antyhistaminowych), uczucie suchości w jamie ustnej i zaburzenia wzrokowe (w przypadku związków antycholinergicznych).

W pracach W. J. Oosterveld'a („Effects on Central Nystagmus”, Thèse, Amsterdam — Drukkerij Van Wijk) Oostzaan (1963), str. 59) wykazano, że istnieje bezpośredni związek między oddziaływaniem na centralny oczopląs a działaniem leków na chorobę morską.

W wyniku doświadczeń w tej dziedzinie wykryto, że niektóre związki o właściwościach antyhistaminowych oraz ewentualnie silnych antycholinergicznych praktycznie są obojętne w testach na centralny oczopląs.

Wywnioskowano, że dobry lek do leczenia choroby morskiej nie musi posiadać właściwości antyhistaminowych oraz ewentualnie antycholinergicznych, i że uzyskanie pozytywnej próby na oczopląs centralny nie jest związane ani z działaniem antyhistaminowym, ani też z działaniem antycholinergicznym. Dlatego też starano się znaleźć związki, które oddziałując na oczopląs centralny, nie miałyby właściwości antyhistaminowych lub antycholinergicznych, a tym samym nie wykazywałyby niedogodności, o których była mowa powyżej.

Stwierdzono, że związki otrzymane sposobem według wynalazku całkowicie odpowiadają tym warunkom. Istotnie związki te wykazują równie silne działanie jak najlepsze ze związków antyhistaminowych oraz ewentualnie antycholinergicznych w próbach na oczopląs centralny, a są przy tym całkowicie pozbawione wszelkiego ubocznego szkodliwego działania.

Próby farmakologiczne ze związkami otrzymanymi sposobem według wynalazku wykazały, że dawka czynna dla królików podana dożylnie wynosi 2—4 mg/kg, co odpowiada dawkom związków antyhistaminowych oraz ewentualnie antycholinergicznych, stosowanych przeciw chorobie morskiej, jak na przykład skopolamina i chlorek 2-benzhydryloksyetylo-dwumetyloaminy. Dawka śmiertelna DL 50 dla myszy podana dożylnie wynosi ponad 10 000 mg/kg, co oznacza nieznaczną toksyczność, która jest około 100 razy mniejsza od toksyczności związków antyhistaminowych oraz ewentualnie antycholinergicznych.

Działanie antyhistaminowe u świnki morskiej nie występuje. Działanie atropinowe u myszy nie występuje. Objawy senności u królika, określonej na podstawie elektroencefalogramu nie występują przy dawkach sięgających do 3000 mg/kg podanych dożylnie, to jest przy dawkach 1000 razy większych od dawki stosowanej w praktyce.

Doświadczenia kliniczne odnoszące się do podawania doustnego w dawce 200 mg jednego ze związków wytworzonych sposobem według wynalazku, a mianowicie amidu kwasu N-(2-propynylo)-2-keto-1-pirolidyno-octowego wykazały, że z 18 osób poddanych próbom, u 16 stwierdzono znaczne zmniejszenie okresu trwania oczopląsu. Największe zaobserwowane działanie leku stwierdzono w 3 godziny po przyjęciu środka. Po 5 godzinach działanie środka było jeszcze znaczne.

Działanie laktamów otrzymanych sposobem według wynalazku badano według L. Ectors'a i J. Achslogh'a (Revue Neurologique. 81, (1949), nr 10, strony 805—827). W próbie tej przykłada się bi-

bulę nasyconą roztworem penicyliny (40 000 U.I. na ml) na korę mózgową królika żywego, co powoduje zawsze ataki epileptyczne. Stwierdzono na 10 królikach, że zastrzyk dożylny 30—100 mg/kg amidu kwasu N-(2-propynylo)-2-keto-1-pirolidyno-octowego u wszystkich zwierząt poddanych takiej próbie powstrzymuje rozpowszechnianie się epilepsji ogniskowej. Przy dawkach silniejszych rzędu 300—500 mg/kg, zastrzyk wymienionego wyżej związku niemal całkowicie powstrzymuje działanie epileptogenne soli sodowej penicyliny.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. N-alliloamid kwasu 2-keto-pirolidynokarboksylowego-1 (wzór 5).

0,1 mola izocyjanianu allilu i 0,2 mola 2-keto-pirolidyny ogrzewa się w ciągu 7 godzin do temperatury 170—180°. Następnie mieszaninę reakcyjną destyluje się i otrzymuje N-alliloamid kwasu 2-keto-pirolidynokarboksylowego-1, temperatura wrzenia 95—100°C/0,01 mm Hg z wydajnością 30%.

Analiza związku dla $C_8H_{12}N_2O_2$

	% N
obliczono	16,67
znaleziono	16,62

Przykład II. N-(2-propynylo)-amid kwasu 1-(2-keto-piperydino)-octowego (wzór 6).

Do roztworu 0,2 mola 2-keto-piperydyny w 300 ml bezwodnego dioksanu dodaje się 0,2 mola wodoru sodowego i miesza się w temperaturze otoczenia w ciągu 15 minut. Następnie ogrzewa się w ciągu godziny do temperatury 80°C.

Mieszaninę ochładza się do temperatury około 20°C i dodaje powoli roztwór 0,2 mola N-(2-propynylo)-amidu kwasu chlorooctowego w 300 ml bezwodnego dioksanu. Po zakończeniu dodawania całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Mieszaninę sączy się na gorąco przez warstwę ziemi okrzemkowej, odparowuje przesącz i produkt destyluje. Frakcję przechodzącą w temperaturze 160—200°C/0,01 mm Hg przekrystalizowuje się z mieszaniny (5:1) octanu etylu i heksanu.

Otrzymany związek topnieje w temperaturze 103—104°C.

Analiza produktu dla $C_{10}H_{14}N_2O_2$

	% N
obliczono	14,44
znaleziono	14,54

N-(2-propynylo)-amid kwasu chlorooctowego stosowany jako substancja wyjściowa wytwarza się w sposób następujący:

Do roztworu 2 moli 2-propynyloaminy w 1 litrze bezwodnego toluenu dodaje się 1 mol chloru chloroacetylu w 0,5 litra bezwodnego toluenu, utrzymując temperaturę poniżej 1°C. Po zakończeniu dawkowania miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze otoczenia. Następnie sączy się i osad zadaje 2 razy po 500 ml gorącego toluenu. Połączone roztwory toluenowe zagęszcza się do objętości 300 ml. Otrzymuje się N-(2-propynylo)-

-amid kwasu chlorooctowego z wydajnością 80%.
Temperatura topnienia 67—68°C.

Analiza produktu dla C_8H_8ClNO

	%N	%Cl
obliczono	10,65	27,0
znaleziono	10,59	27,1

Przykład III. N-(2-propynylo)-amid kwasu 1-(2-keto-sześciowodoro-2H-azepino)-octowego (wzór 7).

Związek ten wytwarza się według metody z przykładu II, z tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się 2-keto-sześciowodoro-2H-azepinę i N-(2-propynylo)-amid kwasu chlorooctowego. Temperatura topnienia 109—109,5°C.

Analiza produktu dla $C_{11}H_{10}N_2O_2$

	% N
obliczono	13,46
znaleziono	13,53

Przykład IV. Następujące związki wytwarza się według metody z przykładu II przy zastosowaniu jako materiałów wyjściowych 2-keto-pirolidyny i odpowiedniego amidu kwasu octowego: N-etylo-amid kwasu 1-(2-keto-pirolidyno)-octowego temperatura wrzenia: 130—140°C/0,01 mm Hg temperatura topnienia: 84—85,5°C,

N-propylo-amid kwasu 1-(2-keto-pirolidyno)-octowego

temperatura wrzenia: 155—160°C/0,01 mm Hg

N-allylo-amid kwasu 1-(2-keto-pirolidyno)-octowego

temperatura wrzenia 152—156°C/0,01 mm Hg

N-(2-propynylo)-amid kwasu 1-(2-keto-pirolidyno)-octowego

temperatura topnienia: 106—107°C (krystalizacja z octanu etylu)

N,N-dwuetilo-amid kwasu 1-(2-keto-pirolidyno)-octowego

temperatura topnienia: 61,5—62,5°C

Przykład V. Amid kwasu 1-(2-keto-pirolidyno)-octowego (wzór 8).

Roztwór 0,3 mola 1-(2-keto-pirolidyno)-octanu etylu w 300 ml metanolu, nasycony amoniakiem w temperaturze 20—30°C ogrzewa się do temperatury 40—50°C w ciągu 5 godzin z jednoczesnym ciągłym wprowadzaniem amoniaku. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha i pozostałość przekrystalizowuje z izopropanolu. Otrzymuje się amid kwasu 1-(2-keto-pirolidyno)-octowego z wydajnością 86%. Temperatura topnienia 151,5—152,5°C.

Analiza produktu dla $C_8H_{10}N_2O_2$

	% N
obliczono	19,72
znaleziono	19,71

Tym samym sposobem otrzymuje się także amid kwasu 1-(2-keto-pirolidyno)-propionowego o temperaturze topnienia 142—143°C.

Te dwa związki można również otrzymać stosując sposób podany w przykładzie II.

Przykład VI. 1-(2-keto-pirolidyno)-acetanilid (wzór 9).

0,15 mola 1-(2-keto-pirolidyno)-octanu etylu dodaje się w obojętnej atmosferze do mieszaniny 0,5 mola aniliny i 0,5 g sodu metalicznego subtelnie rozdrobnionego. Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa się powoli do całkowitego rozpuszczenia sodu, po czym podnosi się temperaturę do 120°C i utrzymuje ją w ciągu 3 godzin.

Następnie dodaje się 150 ml bezwodnego toluenu, mieszaninę rozcieńcza heksanem aż do wystąpienia zmętnienia, dodaje zarodki krystalizacji i odstawia do wykryszalowania. Następnie sączy się i osad przekrystalizowuje z octanu etylu.

Otrzymuje się 1-(2-keto-pirolidyno)-acetanilid. Temperatura topnienia 171—172°C.

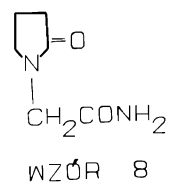
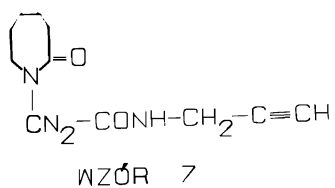
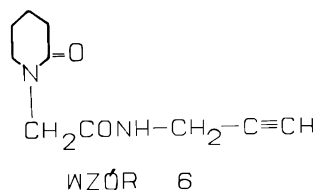
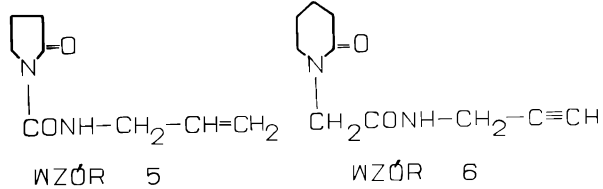
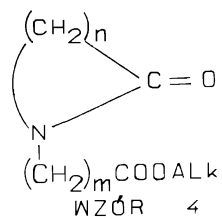
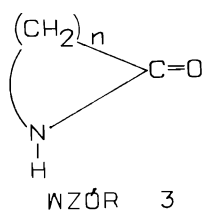
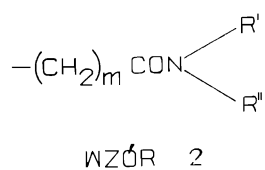
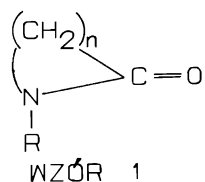
Analiza produktu dla $C_{12}H_{14}N_2O_2$

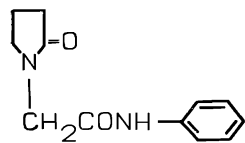
	% N
obliczono	12,84
znaleziono	12,78

Tym samym sposobem otrzymuje się: związek o wzorze 10, temperatura topnienia 100,5—101,5°C (przekrystalizowany z mieszaniny (1:1) octanu etylu i heksanu) i N-cykloheksylo amid kwasu 1-(2-keto-pirolidyno)-octowego o wzorze 11. Temperatura topnienia 97—98°C (przekrystalizowany z mieszaniny (1:1) octanu etylu i heksanu).

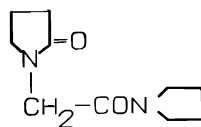
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych laktamów przedstawionych przy azocie o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 3—5, R oznacza ugrupowanie o wzorze 2, w którym m oznacza liczbę całkowitą 0—2, a R' i R'' oznaczają atom wodoru albo rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenyloowy, alkinylowy lub arylowy, albo razem z atomem azotu amidu tworzą pierścień heterocykliczny, **znamienny tym**, że niepodstawiony przy azocie laktam o wzorze 3, w którym n ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z wodorkiem metalu alkalicznego, po czym otrzymaną pochodną metalu alkalicznego poddaje się działaniu omega-chloroacyloamidu o wzorze $Cl(CH_2)_mCON(R')R''$, w którym m, n, R' i R'' mają znaczenie wyżej podane, albo niepodstawiony laktam o wzorze 3 poddaje się reakcji z izocyjanianem o wzorze $R'-N=C=O$, w którym R' ma znaczenie wyżej podane, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R oznacza ugrupowanie $CONHR'$, w którym R' ma znaczenie wyżej podane.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że ester alkilowy kwasu o wzorze 4, w którym n i m mają znaczenie wyżej podane, a Alk oznacza niższy rodnik alkilowy poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $HN(R')R''$, w którym R' i R'' mają znaczenie wyżej podane.

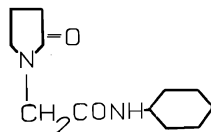




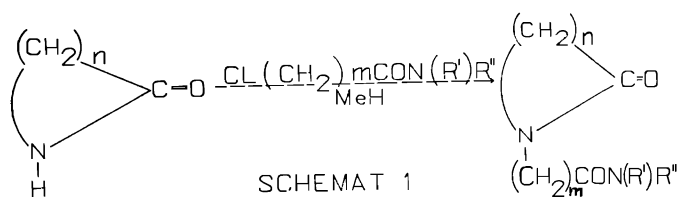
WZÓR 9



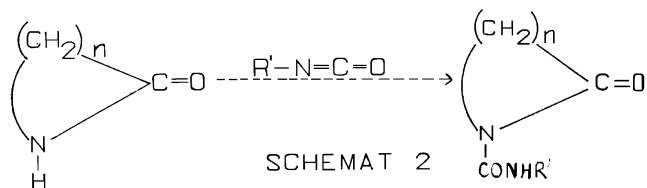
WZÓR 10



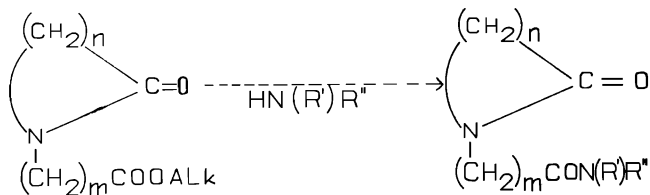
WZÓR 11



SCHEMAT 1



SCHEMAT 2



SCHEMAT 3