



Patent dodatkowy  
do patentu

Zgłoszono: 08.II.1966 (P 112 837)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 25.X.1968

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d 24/10

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Jerzy Lange, prof. dr Tadeusz Urbański,  
doc. Jan Venulet, Anna Desperak-Naciazek,  
mgr Zdzisław Szmal

Właściciel patentu: Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”  
Przedsiębiorstwo Państwowe, Warszawa (Polska)

**Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidu kwasu  
bursztynowego o właściwościach leczniczych**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych imidu kwasu bursztynowego o właściwościach leczniczych, o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom bromu w położeniu orto lub meta do reszt imidu kwasu bursztynowego, zaś R oznacza atom wodoru, resztę metylową lub etylową.

Pochodne imidu kwasu bursztynowego objęte niniejszym wynalazkiem nie były dotychczas otrzymywane. Literatura chemiczna opisuje natomiast otrzymywanie licznych związków o strukturze zbliżonej do struktury przedstawionej na rysunku. Są to przede wszystkim pochodne, w których jeden, dwa, trzy lub wszystkie cztery atomy wodoru w grupach metylenowych imidu kwasu bursztynowego zastąpione zostały podstawnikami alkilowymi (np. imid kwasu  $\alpha$ -etylo- $\alpha$ -metylobursztynowego, Zarontin), alkilowymi i aryłowymi (np. N-metyloimid kwasu  $\alpha$ -metylo- $\alpha$ -fenylobursztynowego, Celontin) bądź aryłowymi (np. N-metyloimid kwasu fenylobursztynowego, Milontin). Pochodne te otrzymane są na ogół przez termiczny rozkład soli obojętnych lub kwaśnych wytworzonych z kwasu bursztynowego zawierającego odpowiednie podstawniki alkilowe lub aryłowe oraz amoniaku lub odpowiedniej aminy pierwszorzędowej.

Znane są także sposoby otrzymywania tych pochodnych przez uwodornienie odpowiednich pochodnych imidu kwasu maleinowego. Najbliższą

2

analogię do pochodnych objętych niniejszym wynalazkiem stanowi seria imidów kwasów p-chlorowcofenylobursztynowych (J. Lange, T. Urbański, J. Venulet, Roczniki Chem. 36, 1631 (1962) otrzymanych w wyniku adaptacji pierwszej z wyżej wymienionych metod ogólnych. Jak stwierdzono obecnie możliwe jest dalsze rozszerzenie tej ogólnej drogi na objęte wynalazkiem pochodne o i m-bromowe, których działanie farmakologiczne okazało się wysoce interesujące.

Sposobem według wynalazku nowe pochodne imidu kwasu bursztynowego o właściwościach leczniczych, o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X i R mają podane wyżej znaczenia wytwarza się działając na kwas o-bromofenylobursztynowy lub m-bromofenylobursztynowy lub też na bezwodnik tych kwasów amoniakiem, lub metyloaminą albo etyloaminą przy czym w przypadku prowadzenia reakcji w środowisku wodnym, roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość poddaje pirolizie w temperaturze 180—200°C. W przypadku zaś prowadzenia reakcji w środowisku rozpuszczalnika organicznego odsąca się wytrącony osad i następnie poddaje pirolizie w tych samych warunkach temperaturowych.

Działanie farmakologiczne pochodnych imidu kwasu bursztynowego, otrzymanych sposobem według wynalazku jest skuteczniejsze od działania dotychczas stosowanych środków. Skuteczność ich wynika z porównania ich czynności z czynnością

przeciwdrgawkową N-metyloimidu kwasu fenylobursztynowego, uznanego za najbardziej reprezentatywny z pośród szeregu stosowanych leków o zbliżonej budowie chemicznej (Miller i Long, J. Am. Chem. Soc., 73, 4897 (1951)).

Wyniki badań farmakologicznych, prowadzonych na modelu drgawek kardiazolowych, które odpowiadają przede wszystkim drgawkom występującym przy tak zwanej epilepsji „petit mal” u ludzi, podane są w poniższej tabeli.

| Podstawiony imid kwasu bursztynowego              | LD <sub>50</sub><br>mg/kg | % zwierząt nie-reagujących drgawkami na standardową dawkę kardiazolu po uprzednim podaniu badanego preparatu w dawce równej 1/5 LD <sub>50</sub> |
|---------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Imid kwasu o-bromofenylobursztynowego             | 1170                      | 100%                                                                                                                                             |
| N-metyloimid kwasu o-bromofenylobursztynowego     | 2550                      | 85%                                                                                                                                              |
| N-etyloimid kwasu o-bromofenylobursztynowego      | 1750                      | 90%                                                                                                                                              |
| Imid kwasu m-bromofenylobursztynowego             | 1130                      | 100%                                                                                                                                             |
| N-metyloimid kwasu m-bromofenylobursztynowego     | 1420                      | 100%                                                                                                                                             |
| N-etyloimid kwasu m-bromofenylobursztynowego      | 1340                      | 85%                                                                                                                                              |
| N-metyloimid kwasu fenylobursztynowego (Milontin) | 1100                      | 60%                                                                                                                                              |

Wszystkie wartości podane w tabeli dotyczą badań prowadzonych na białych myszach. Toksyczność ostrą (LD<sub>50</sub>) oznaczono metodą Kärbera, podając preparaty doustnie. Efektywność przeciwdrgawkową preparatu określano podając badany preparat białym myszom w postaci zawiesiny wodnej (dożołądkowo sondą metalową) w dawce odpowiadającej 1/5 LD<sub>50</sub>. W godzinę po podaniu preparatu zwierzętom wstrzykiwano podskórnie kardiazol w ilości 100 mg/kg, odpowiadającej LD<sub>100</sub>.

Przykład I. 5,7 g kwasu o-bromofenylobursztynowego rozpuszczono w 3 ml stężonego roztworu wodnego amoniaku i otrzymany roztwór ogrzewano na łaźni wodnej o temperaturze 120°C aż do całkowitego oddestylowania wody. Suchą pozostałość ogrzewano dalej, podnosząc temperaturę łaźni do 180—200°C, kontynuując ogrzewanie przez około 2 godziny od chwili zakończenia reakcji pirolizy, przy czym zakończenie reakcji pirolizy rozpoznawano po ustaniu wydzielania się wody, będącej jednym z produktów ubocznych tej reakcji. Po ochłodzeniu, krystaliczną pozostałość przekrystalizowano z alkoholu etylowego, otrzymując z wydajnością 65% imid kwasu o-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 135—136°C.

Dla wzoru C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub> — obliczono 5,5% N  
znaleziono 5,6% N

Przykład II. 5,1 g bezwodnika kwasu o-bromofenylobursztynowego rozpuszczono w 150 ml bezwodnego eteru, po czym do otrzymanego roztworu dodano eterowego roztworu metyloaminy w ilości odpowiadającej 0,63 g aminy. Wytrącony produkt odsączono i ogrzewano 3 godziny w temperaturze 180—200°C, odprowadzając powstającą w reakcji wodę. Po krystalizacji z alkoholu etylowego otrzymano z wydajnością 83% N-metyloimid kwasu o-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 148—149°C.

Dla wzoru C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub> — obliczono 5,2% N  
znaleziono 5,1% N

Przykład III. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładach I lub II przez działanie na kwas o-bromofenylobursztynowy lub na bezwodnik tego kwasu etyloaminą otrzymano z wydajnością 75% N-etyloimid kwasu o-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 83—84°C.

Dla wzoru C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub> — obliczono 5,0% N  
znaleziono 5,0% N

Przykład IV. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładach I lub II przez działanie na kwas m-bromofenylobursztynowy lub na jego bezwodnik amoniakiem otrzymano z wydajnością 76% imid kwasu m-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 131—132°C.

Dla wzoru C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub> — obliczono 5,5% N  
znaleziono 5,4% N

Przykład V. Postępując w sposób analogiczny jak w przykładach I lub II przez działanie na kwas m-bromofenylobursztynowy lub na jego bezwodnik metyloaminą otrzymano z wydajnością 84% N-metyloimid kwasu m-bromofenylobursztynowego o temperaturze topnienia 85—87°C.

Dla wzoru C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub> — obliczono 5,2% N  
znaleziono 5,2% N

Przykład VI. Działając na kwas m-bromofenylobursztynowy lub na jego bezwodnik etyloaminą i postępując w sposób analogiczny jak w przykładach I lub II z tą różnicą, że krystalizację zastąpiono destylacją pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymano z wydajnością 54% N-etyloimid kwasu n-bromofenylobursztynowego o temperaturze wrzenia 142—145°C przy 0,05 mm Hg.

Dla wzoru C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub> — obliczono 5,0% N  
znaleziono 4,8% N

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidu kwasu bursztynowego o właściwościach leczniczych, o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom bromu w położeniu orto lub meta do reszt imidu kwasu bur-

sztynowego, zaś R oznacza atom wodoru, resztę metylową, lub etylową, **znamienny tym**, że na kwas o- lub m-bromofenylobursztynowy lub na bezwodnik tych kwasów działa się amoniakiem,

lub metylo- albo etyloaminą, przy czym reakcję prowadzi się w środowisku wodnym lub rozpuszczalnika organicznego, a uzyskany produkt poddaje się pirolizie w temperaturze 180—200°C.

