



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

Int. Cl.⁴ C07D 203/12
C07D 403/06

Zgłoszono: 85 10 11 (P. 255761)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 86 08 12

Opis patentowy opublikowano: 1987 09 30



Twórcy wynalazku: Ryszarda Żabska, Tadeusz Jakóbiec, Jerzy Giełdanowski

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

**Sposób wytwarzania nowych α -azirydynopochodnych amidów
kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych α -azirydynopochodnych amidów kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego o wzorze ogólnym 1, — w którym R oznacza grupę aminową izopropylaminową, cykloheksyloaminową, dietyloaminową lub pirolidynową.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują działanie immunosupresyjne.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych α -azirydynopochodnych amidów kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę aminową, izopropylaminową, cykloheksyloaminową, dietyloaminową lub pirolidynową polega na reakcji amidowania chlorku kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego, do którego dodaje się aminę o wzorze HR, w którym R oznacza wyżej podane grupy, w obecności bezwodnego benzenu w temperaturze 283–288 K, a następnie tak otrzymane amidy kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się redukcji z etylenoiminą w obecności bezwodnego metanolu, w temperaturze 283–288 K.

Z badań farmakologicznych wynika, że α -azirydynopochodne amidów kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego mają właściwości immunosupresyjne. Aktywność tę sprawdzono w następujących testach: wpływu na ilość komórek produkujących przeciwciała hemolizujące (PFC), wpływ na zdolność tworzenia przez limfocyty formacji rozetowych (RFC) i wpływu na immunologiczną odpowiedź komórkową na SRBC (erytrocyty barana). Wszystkie badane preparaty wykazują dobrą dostępność biologiczną. Toksyczność tych związków (LD_{50}) po podaniu dootrzewnowym waha się w granicach 83–615 mg/kg. Związki wytworzone sposobem według wynalazku podane w dawkach 1/25 i 1/10 LD_{50} we wszystkich testach działają jednoznacznie i silnie immunosupresyjnie.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w pięciu przykładach realizacji.

Przykład I. Do zawiesiny 2,36 g (11,2 mmola) kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego w 30 cm³ dwusiarczku węgla dodaje się 2,47 g (11,8 mmola) sproszkowanego pięciochlorku fosforu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 minut. Po ochłodzeniu roztworu dodaje się 30 cm³ zimnej wody, oddziela się warstwę organiczną i dwusiarczek węgla oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość krystalizuje się z lekkiej benzyny. Uzyskuje się

2,3 g krystalicznego chlorku kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego z wydajnością około 90% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia 368–370 K. Ochłodzony roztwór 2,3 g (10 mmoli) chlorku kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego w 25 cm³ bezwodnego benzenu wysyca się gazowym amoniakiem w ciągu 10–12 min, utrzymując temperaturę w granicach 283–288 K. Po tym czasie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość rozciera się z wodą i sączy. Uzyskuje się 2,0 g amidu kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego z wydajnością 95% wydajności teoretycznej. Związek ten po krystalizacji z metanolu topi się w temperaturze 447 K z rozkładem. 2,0 g (9,5 mmola) amidu kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego rozpuszcza się na ciepło w 20 cm³ bezwodnego metanolu. Następnie chłodzi się i dodaje powoli 0,66 cm³ (12,7 mmola) etylenoiminy. Po upływie 1 godziny odsąca się krystaliczny produkt. Uzyskuje się 1,95 g krystalicznego amidu kwasu α -azirydino- β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego z wydajnością 80% wydajności teoretycznej. Związek ten po krystalizacji z etanolu topi się w temperaturze 435–436 K.

Przykład II. Do zawiesiny 2,36 g (11,2 mmola) kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego w 30 cm³ dwusiarczku węgla dodaje się 2,47 g (11,8 mmola) sproszkowanego pięciochlorku fosforu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 minut. Po ochłodzeniu roztworu dodaje się 30 cm³ zimnej wody, oddziela się warstwę organiczną i dwusiarek węgla oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość krystalizuje się z lekkiej benzyny. Uzyskuje się 2,3 g krystalicznego chlorku kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego z wydajnością około 90% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia 368–370 K. Do ochłodzonego roztworu 2,3 g (10 mmoli) chlorku kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego w 25 cm³ bezwodnego benzenu wkrapla się powoli 1,7 cm³ (20 mmoli) izopropylaminy. Po upływie 1 godziny rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość rozciera się z wodą i sączy. Otrzymuje się 2,15 g izopropylamidu kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego z wydajnością około 85% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z benzenu topi się w temperaturze 436–437 K. 2,15 g (8,5 mmola) izopropylamidu kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego rozpuszcza się na ciepło w 22 cm³ bezwodnego metanolu. Następnie chłodzi się i dodaje powoli z mieszaniną 0,6 cm³ (11,6 mmola) etylenoiminy. Po upływie 1 godziny rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a uzyskany osad krystalizuje się z cykloheksanu. Otrzymuje się 2,25 g krystalicznego izopropylamidu kwasu α -azirydino- β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego z wydajnością około 90% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia 384–385 K.

Przykład III. Do zawiesiny 2,36 g (11,2 mmola) kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego w 30 cm³ dwusiarczku węgla dodaje się 2,47 g (11,8 mmola) sproszkowanego pięciochlorku fosforu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 minut. Po ochłodzeniu roztworu dodaje się 30 cm³ zimnej wody, oddziela się warstwę organiczną i dwusiarek węgla oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość krystalizuje się z lekkiej benzyny. Uzyskuje się 2,3 g krystalicznego chlorku kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego z wydajnością około 90% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia 368–370 K. Do ochłodzonego roztworu 2,3 g (10 mmoli) chlorku kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego w 25 cm³ bezwodnego benzenu wkrapla się powoli 2,42 cm³ (20 mmoli) cykloheksylaminy. Po upływie 1 godziny rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość rozciera się z wodą i sączy. Otrzymuje się 2,6 g cykloheksylamidu kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego z wydajnością 90% wydajności teoretycznej. Związek ten po krystalizacji z metanolu topi się w temperaturze 483–484 K. 2,6 g (8,9 mmola) cykloheksylamidu kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego rozpuszcza się na ciepło w 130 cm³ bezwodnego metanolu. Następnie chłodzi się i dodaje powoli z mieszaniną 0,62 cm³ (12 mmoli) etylenoiminy. Po upływie 1–1,5 godziny rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a zestaloną po ochłodzeniu pozostałość krystalizuje się z izopropanolu. Uzyskuje się 2,55 g krystalicznego cykloheksylamidu kwasu α -azirydino- β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego z wydajnością 85% wydajności teoretycznej o temp. 413–414 K.

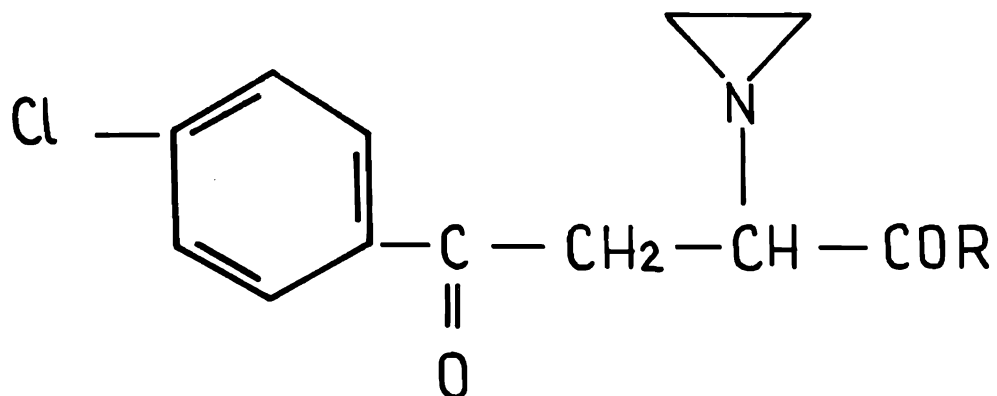
Przykład IV. Do zawiesiny 2,36 g (11,2 mmola) kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego w 30 cm³ dwusiarczku węgla dodaje się 2,47 g (11,8 mmola) sproszkowanego pięciochlorku fosforu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 minut. Po ochłodzeniu roztworu dodaje się 30 cm³ zimnej wody, oddziela się warstwę organiczną i dwusiarek węgla oddestylowuje się pod

zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość krystalizuje się z lekkiej benzyny. Uzyskuje się 2,3 g krystalicznego chlorku kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego z wydajnością około 90% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia 368–370 K. Do ochłodzonego roztworu 2,3 g (10 mmoli) chlorku kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego w 25 cm³ bezwodnego benzenu wkrapla się powoli 2,07 cm³ (20 mmoli) dietyloaminy. Po upływie 1 godziny rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość rozciera się z wodą i sączy. Otrzymuje się 2,13 g dietyloamidu kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego z wydajnością 80% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z lekkiej benzyny topi się w temperaturze 363–365. 2,18 g (8 mmoli) dietyloamidu kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego rozpuszcza się na ciepło w 20 cm³ bezwodnego metanolu. Następnie chłodzi się i dodaje powoli z mieszaniem 0,56 cm³ (10,8 mmola) etylenoiminy. Po upływie 1 godziny oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a zestaloną po ochłodzeniu pozostałość krystalizuje się z lekkiej benzyny. Uzyskuje się 2,1 g krystalicznego dietyloamidu kwasu α -azirydyno - β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego z wydajnością 85% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia 351–352 K.

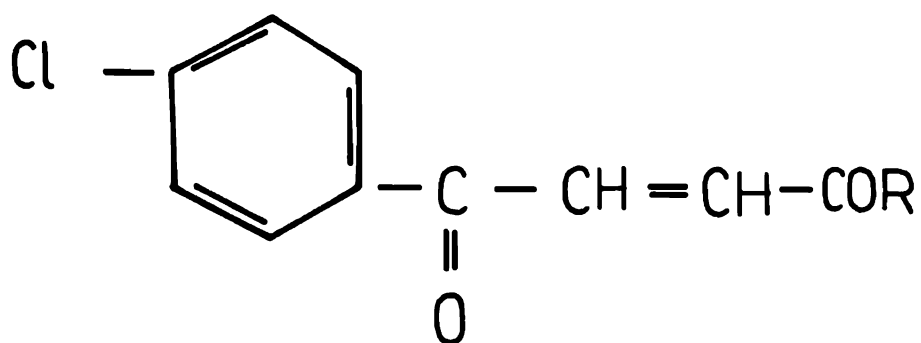
Przykład V. Do zawiesiny 2,36 g (11,2 mmola) kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego w 30 cm³ dwusiarczku węgla dodaje się 2,47 g (11,8 mmola) sproszkowanego pięciochlorku fosforu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 minut. Po ochłodzeniu roztworu dodaje się 30 cm³ zimnej wody, oddziela się warstwę organiczną i dwusiarczek węgla oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość krystalizuje się z lekkiej benzyny. Uzyskuje się 2,3 g krystalicznego chlorku kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego z wydajnością około 90% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia 368–370 K. Do ochłodzonego roztworu 2,3 g (10 mmoli) chlorku kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego w 25 cm³ bezwodnego benzenu wkrapla się powoli 1,67 cm³ (20 mmoli) pirolidyny. Po upływie 1 godziny rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość rozciera się z wodą i sączy. Otrzymuje się 2,4 g pirolidynoamidu kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego z wydajnością około 90% wydajności teoretycznej. Związek ten po krystalizacji z mieszaniny benzen — lekka benzyna topi się w temperaturze 394–396 K. 2,4 g (9,1 mmola) pirolidynoamidu kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego rozpuszcza się na ciepło w 25 cm³ bezwodnego metanolu. Następnie chłodzi się i dodaje powoli z mieszaniem 0,64 cm³ (12,3 mmol) etylenoiminy. Po upływie 1 godziny rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a uzyskany osad krystalizuje się z lekkiej benzyny. Uzyskuje się 2,15 g krystalicznego hydratu pirolidynoamidu kwasu α -azirydyno - β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego z wydajnością około 75% wydajności teoretycznej o temperaturze topnienia 333–335 K.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych α -azirydyno pochodnych amidów kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-propionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę aminową, izopropylaminową, cykloheksyloaminową, dietyloaminową lub pirolidynową, **znamienny tym**, że chlorek kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego poddaje się reakcji amidowania dodając aminę o wzorze HR, w której R oznacza wyżej podane grupy, w obecności rozpuszczalników organicznych, najkorzystniej w bezwodnym benzenie w temperaturze 283–288 K, a tak otrzymane amidy kwasu β -/p-chlorobenzoilo/-akrylowego o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z etylenoiminą w obecności bezwodnego metanolu, w temperaturze 283–288 K.



WZOR 1



WZOR 2