



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219842
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 30 09 81
(21) (PV 7140-81)

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 10 85

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/30
(C 07 D 307/30,
307/32)
//A 61 K 31/34

[75]

Autor vynálezu

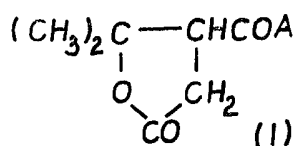
FIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc., GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.,
KUČERA JAROMÍR dr. ing., NĚMEČEK OLDŘICH dr. ing. DrSc., PRAHA

[54] Amidické deriváty kyseliny terebové a způsob jejich výroby

1

2

Předmětem vynálezu jsou amidické deriváty kyseliny terebové [2,2-dimethyl-5-oxo-tetrahydrofuran-3-karboxylové], obecného vzorce I

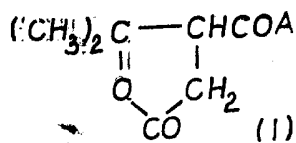


ve kterém A je aminoskupina, substituovaná 4-acetaminofenylem, 4-fluorfenylem, 2-pyridylem, 2-karboxyfenylem, 5-chlor-2-karboxyfenylem, nebo je to 1-(4-benzyl)piperazinová skupina a způsob přípravy těchto látek.

Látky se připravují tak, že se kyselina terebová převede v prostředí dichlormethanu při teplotě místnosti N,N'-karbonyldiimidazolem na imidazolid, který reaguje, aniž by se izoloval, s příslušnými primárními aminy, eventuálně s 4-benzylpiperazinem.

Látky byly testovány na protizánětlivou účinnost a ve srovnávacích testech s ibuprofenem prokázaly amidy 2-aminopyridinu a 4-fluoranilinu v obou prováděných typech experimentálního zánětu významnou účinnost.

Vynález se týká amidických derivátů kyseliny terebové (2,2-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuran-3-karboxylové), obecného vzorce I.



ve kterém A značí aminoskupinu, substituovanou 4-acetaminofenylem, 4-fluorfenylem, 2-pyridylem, 2-karboxyfenylem, 5-chlor-2-karboxyfenylem nebo značí skupinu 1-(4-benzyl)piperazinovou.

Látky obecného vzorce I, které jsou nové, byly testovány na protizánětlivou účinnost ve srovnávacích testech se známým preparátem ibuprofenem [kyselina 2-(4-isobutylfenyl)propionová] a u některých bylo zjištěna významná účinnost, což dokládá tabulka:

Tabulka protizánětlivé účinnosti

Látka podle příkladu č.	LD ₅₀ /kg	Procento inhibice zánětu			
		Kaolin mg/kg	FA		
1	> 1,0 g/kg	25	10	25	41 ⁺
		100	33 ⁺	100	18 ⁺
2 b	> 0,5 g/kg	25	3	25	8
		50	0	50	7
		100	3		
2 c	> 0,5 g/kg	25	0	25	14
		50	2	50	1
		100	0		
2 d	> 1,0 g/kg	25	16	25	19
		100	27 ⁺	100	3
2 a	> 1,0 g/kg	25	8	25	26 ⁺
		100	13 ⁺	100	13
3	> 1,0 g/kg	10	18	10	42 ⁺
		25	0	25	8
		50	11	50	23 ⁺
standard		25	46 ⁺	25	48 ⁺
(ibuprofen)	> 1,0 g/kg	100	50 ⁺	100	63 ⁺

+ statisticky významné oproti neléčené kontrole

Hodnocení látek bylo provedeno na kryších po podání dávek 25 a 100 mg/kg ve dvou modelech experimentálního zánětu (kaolinový a adjuvantní edém). Statisticky významnou protizánětlivou účinnost v obou typech experimentálního zánětu prokázal amid 2-aminopyridinu a 4-fluoranilinu.

Vynález se týká také způsobu výroby těchto derivátů. Podle vynálezu se nové amidické deriváty kyseliny terebové obecného vzorce I připravují tak, že se na imidazolid kyseliny terebové, připravený in situ z kyseliny N,N'-karbonyldiimidazolem, působí primární aminy typu 4-acetaminoanilinu, 4-fluoranilinu, 2-aminopyridinu, 2-karboxyanilinu, 2-karboxy-5-chloranilinu, nebo 4-benzylpiperazinem.

Příprava nových látek se výhodně provádí tak, že se kyselina terebová převede ekvivalentem N,N'-karbonyldiimidazolu v dichlormethanu na imidazolid, který reaguje při teplotě místnosti, aniž by se izoloval, s ekvivalentem příslušné aminosloučeniny na žádaný amid, resp. piperazid.

Všechny použité primární aminy stejně jako 4-benzylpiperazin jsou látky známé a

lze je připravit známými postupy. Podrobnosti způsobu provedení jsou uvedeny v následujících příkladech provedení.

Příklad 1

K roztoku 3,34 g N,N'-karbonyldiimidazolu ve 40 ml bezvodého dichlormethanu se přidá při teplotě místnosti 3,16 g kyseliny terebové, směs se míchá 5 min. a k takto připravenému imidazolidu se přidá 1,88 g 2-aminopyridinu. V míchání při teplotě místnosti se pokračuje 6 hod., směs se ponechá do příštího dne, zředí se dichlormethanem, roztok se promyje vodou a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku k suchu. Krystalizací odparku (2,64 g) z 2-propanolu se získá 1,85 g žádaného amidu, teplota t. 172 až 173 °C.

Příklad 2

Stejným způsobem, jak je popsáno v příkladu 1, se z 3,16 g kyseliny terebové a ekvivalentního množství následujících primárních aminů získají odpovídající amidy.

Amin:

Amid:

Výtěžek T. t. °C (rozpuštědlo)
%

a) 4-fluoranilin	58	173 až 174 (2-propanol)
b) 4-acetaminoanilin	57	210 až 212 (nitrometan)
c) 2-karboxyanilin	63	167 až 168 (toluen)
d) 5-chlor-2-karboxyanilin	50	216 až 217 (nitrometan)

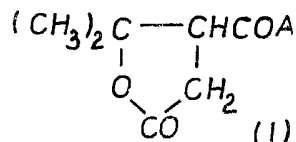
Příklad 3

Stejným způsobem, jak je popsáno v příkladu 1, se z 3,16 g kyseliny terebové a

ekvivalentního množství 4-benzylpiperazinu získá ve výtěžku 67 % žádaný piperazid, teplota t. 129 až 130 °C (2-propanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Amidické deriváty kyseliny terebové obecného vzorce I



ve kterém A značí aminoskupinu, substi-

tuovanou 4-acetaminofenylem, 4-fluorfenylem, 2-pyridylem, 2-karboxyfenylem, 5-chlor-2-karboxyfenylem nebo značí skupinu 1-(4-benzyl)piperazinovou.

2. Způsob výroby amidických derivátů kyseliny terebové obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na imidazolid kyseliny terebové působí primárními aminy typu 4-acetaminoanilinu, 4-fluoranilinu, 2-aminopyridinu, 2-karboxyanilinu, 2-karboxy-5-chloranilinu nebo 4-benzylpiperazinem.