



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

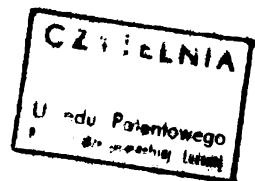
Int. Cl.³ C07D 405/06
C07D 407/06

Zgłoszono: 83 10 29 (P. 244382)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 84 08 27

Opis patentowy opublikowano: 1987 05 30



Twórcy wynalazku: Tadeusz Jakóbiec, Ryszarda Żabska, Bożena Sędzimirska,
Marian Wilimowski

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

Sposób wytwarzania nowych α -aminometylopochodnych β -fenylo-tetrahydrofuran-2-onu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych α -aminometylopochodnych β -fenylo-tetrahydrofuran-2-onu o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym Am oznacza grupę pirolidynową, piperydynową, morfolinową i N-fenylo-piperazynową.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy oraz służą jako półprodukty do dalszych przemian chemicznych, w reakcjach amonolizy i hydrazynolizy.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych α -aminometylopochodnych β -fenylo-tetrahydrofuran-2-onu o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym Am ma wyżej podane znaczenie, polega na reakcji aminometylowania kwasu β -fenylo-tetrahydrofuranono-2- α -karboksylowego, do którego dodaje się 40% formalinę i drugorzędową aminę, odpowiednią do rodzaju podstawnika Am, jak pirolidynę, piperydynę, morfolinę, N-fenylo-piperazynę, w obecności metanolu lub etanolu, w temperaturze 293–298 K lub około 343 K.

Z badań farmakologicznych wynika, że α -aminometylopochodne β -fenylo-tetrahydrofuran-2-onu posiadają właściwości deprymujące ośrodkowy układ nerwowy, są przy tym bardzo słabo toksyczne zarówno z podania dootrzewnowego jak i podania doustnego. Toksyczność tych związków, którą oceniano metodą Litchfielda i Wilcoxa po podaniu dootrzewnowym i doustnym (LD_{50}) wahała się w granicach 434–>2000 mg/kg. Wszystkie badane związki podawane w dawkach 0,1 LD_{50} działały synergistycznie z heksobarbitem. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku podawane w dawkach 0,1; 0,04; 0,025 i 0,016 LD_{50} wpływały antagonistycznie na działanie L-5-HTP.

Ponadto preparaty te w dawce 0,1 LD_{50} i.p hamowały agresywne zachowanie myszy wywołane izolacją w stopniu statystycznie znamionym z wyjątkiem α -pirolidynometylo- β -fenylo-tetrahydrofuran-2-onu.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w czterech przykładach wykonania.

Przykład I. Do zawiesiny 1,03 g (5 mmola) kwasu β -fenylo-tetrahydrofuranono-2- α -karboksylowego w 5 cm³ etanolu dodaje się 0,85 cm³ (10 mmoli) pirolidyny. Następnie wprowadza się powoli z mieszaniem 0,7 cm³ 40% formaliny. Klarowny roztwór miesza się mechanicznie w

temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, a następnie ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej w ciągu dalszych 30 minut. Po tym czasie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, przemywa się trzykrotnie wodą. Warstwę eterową suszy się bezwodnym siarczanem magnezu, następnie oddestylowuje się eter, a oleistą pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 435–439 K/4hPa. Uzyskuje się 0,92 g α -pirolidynometylo- β -fenylo-tetrahydrofuran-2-onu, z wydajnością 75% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do zawiesiny 2,06 g (10 mmoli) kwasu β -fenylotetrahydrofuranono-2- α -karboksylowego w 10 cm³ metanolu dodaje się 2 cm³ (20 mmoli) piperydyny. Następnie wprowadza się powoli z mieszaniem 1,4 cm³ 40% formaliny. Klarowny roztwór pozostawia się w temperaturze około 293 K w ciągu 24 godzin. Po tym czasie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a zestaloną po ochłodzeniu pozostałość krystalizuje się z eteru naftowego. Uzyskuje się 1,95 g krystalicznego α -piperydynometylo- β -fenylo-tetrahydrofuran-2-onu z wydajnością 75% wydajności teoretycznej. Związek ten po krystalizacji z eteru naftowego topi się w temperaturze 343–346 K.

Przykład III. Do zawiesiny 2,06 g (10 mmoli) kwasu β -fenylo-tetrahydrofuranono-2- α -karboksylowego w 10 cm³ metanolu dodaje się 2,6 cm³ (20 mmoli) morfoliny. Następnie wprowadza się powoli z mieszaniem 1,4 cm³ 40% formaliny. Klarowny roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Po tym czasie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję wrzącą w temperaturze 428–432 K przy ciśnieniu 2,7 hPa. Uzyskuje się 1,83 g α -morfolinometylo- β -fenylo-tetrahydrofuran-2-onu z wydajnością 70% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Do zawiesiny 1,03 g (5 mmoli) kwasu β -fenylotetrahydrofuranono-2- α -karboksylowego w 5 cm³ etanolu dodaje się 1,53 cm³ (10 mmoli) N-fenylopiperazyny. Następnie dodaje się powoli z mieszaniem 0,7 cm³ 40% formaliny. Klarowny roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Po tym czasie odsącza się krystaliczny produkt. Otrzymuje się 1,2 g α -[4-fenylo-1-piperazylo/metylo]- β -fenylo-tetrahydrofuran-2-onu, z wydajnością około 70% wydajności teoretycznej. Produkt ten po krystalizacji z etanolu, topi się w temperaturze 420–421 K.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych α -aminometylo pochodnych β -fenylo-tetrahydrofuran-2-onu o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym Am oznacza grupę pirolidynową, piperydynową, morfolinową lub N-fenylopiperazynową, **znamienny tym**, że kwas β -fenylo-tetrahydrofuranono-2- α -karboksylowy poddaje się reakcji aminometylowania dodając 40% formalinę i drugorzędową aminę, odpowiednią do rodzaju podstawnika Am, jak pirolidynę, piperydynę, morfolinę i N-fenylopiperazynę, w obecności rozpuszczalników organicznych, najkorzystniej w metanolu lub etanolu, w temperaturze 293–298 K lub w temperaturze około 343 K.

