

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Urkunde

über die Erteilung des Patents

1 074 584



Für die in der angefügten Patentschrift dargestellte Erfindung ist in dem gesetzlich vorgeschriebenen Verfahren

der Chemie Grünenthal G.m.b.H., Stolberg (Rhld.)

ein Patent erteilt worden, das in der Rolle die oben angegebene Nummer erhalten hat. Das Patent führt die Bezeichnung

Verfahren zur Herstellung von Derivaten von Amino-piperidin-2,6-dionen

und hat angefangen am 18. Mai 1954.

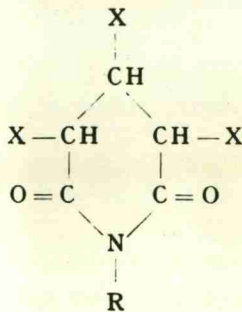
Deutsches Patentamt

Die Patentgebühr wird in jedem Jahr fällig am 18. Mai.



1

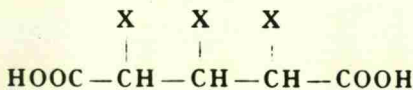
Es wurde gefunden, daß die Derivate von Amino-piperidin-2,6-dionen der allgemeinen Formel



worin R ein Wasserstoffatom oder einen 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthaltenden aliphatischen Rest, mindestens ein X den über das Imidstickstoffatom gebundenen Rest eines Dicarbonsäureimides und die anderen Symbole X Wasserstoffatome oder Alkylreste bedeuten, wertvolle therapeutische Eigenschaften besitzen. Die Produkte verursachen eine stark ausgeprägte Minderung der Motilität, d. h. des Bewegungstriebes, bei sehr geringer Toxizität; sie können allgemein zur »Zentraldämpfung«, z. B. zur Behandlung von vegetativen Dystonien, eingesetzt werden. Die Substanzen besitzen keine peripher lähmenden, curareartigen Wirkungen. Die Verbindungen sind sowohl parenteral wie oral voll wirksam. Eine bevorzugte therapeutische Verwendbarkeit besitzen solche Verbindungen der obigen Formel, die als Dicarbonsäureimidreste Phthalsäureimid- oder Bernsteinsäureimidreste enthalten. Besondere Bedeutung besitzen die sich von der Glutaminsäure ableitenden 3-Amino-piperidin-2,6-dione der vorerwähnten Formel.

Die neuen Produkte werden dadurch hergestellt, daß man in an sich bekannter Weise entweder

a) eine Dicarbonsäure der allgemeinen Formel



worin mindestens ein X den über das Imidstickstoffatom gebundenen Rest eines Dicarbonsäureimides und die anderen Symbole X Wasserstoffatome oder Alkylreste bedeuten, oder ein funktionelles Derivat einer solchen Säure mit einem einen aliphatischen Rest von 1 bis 5 Kohlenstoffatomen enthaltenden primären Amin zum Dicarbonsäureimid umsetzt oder

b) eine solche Dicarbonsäure der unter a) angeführten Formel, in der mindestens ein X einen in den Rest eines Dicarbonsäureimides umwandelbaren Substituenten wie ein Halogenatom oder eine Nitrogruppe bedeutet, mit einem Amin der unter a) genannten Zusammensetzung zum entsprechenden Dicarbonsäure-

Verfahren zur Herstellung
von Derivaten
von Amino-piperidin-2,6-dionen

Patentiert für:

Chemie Grünenthal G. m. b. H.,
Stolberg (Rhld.)

Dr. Dr. Herbert Keller, Beuel bei Bonn,
und Dr. Willi Kunz, Braunschweig,
sind als Erfinder genannt worden

2

imid umsetzt und in diesem den erwähnten Substituenten in den Rest eines Dicarbonsäureimides überführt oder

c) ein entsprechendes Amid einer Dicarbonsäure der unter a) angeführten allgemeinen Formel in Gegenwart eines Kondensationsmittels einer zum Ringschluß führenden Reaktion unterwirft.

Wenn man von einer Dicarbonsäure der obigen Formel ausgeht, erfolgt der Ringschluß mit dem primären Amin der bezeichneten Art unter Wasserabspaltung. Als funktionelle Derivate der 1,5-Dicarbonsäuren können die Säureanhydride, Säurehalogenide, Säureester und Säureamide verwendet werden, wobei der Ringschluß unter Abspaltung von Wasser, Halogenwasserstoff, Alkoholen bzw. Ammoniak stattfindet. Die Bildung der Dicarbonsäureimidgruppe nach erfolgter Ringschließung durch Austausch eines Substituenten von der Art eines Halogenatoms oder der Nitrogruppe erfolgt besonders leicht, wenn der Substituent sich in der 3-Stellung des Piperidin-2,6-dions befindet. Wenn man eine den Glutaminsäurerest enthaltende Verbindung der oben angegebenen Zusammensetzung als Ausgangskomponente für das vorliegende Verfahren verwendet, können auch hier an Stelle der Glutaminsäure deren Säurehalogenide, Säureester und Säureamide verwendet werden. Bevorzugt wird als Ausgangsstoff die N-Phthalyl-glutaminsäure oder ein funktionelles Derivat dieser Säure bzw. ein entsprechendes Amid derselben verwendet.

Die Mengenverhältnisse der für die Ringbildung verwendeten Komponenten müssen derart sein, daß auf 1 Mol der Glutaminsäurekomponente mindestens 1 Mol des primärenamins verwendet wird. Die Reaktionstemperatur

3

und Reaktionszeit richten sich nach dem Verlauf der Ringschließung.

Sowohl Carbonsäureamide als Ausgangsstoffe verwendet werden, kann man unter Umständen auf die Zufügung des primärenamins verzichten und den Ringschluß mit Kondensationsmitteln in an sich bekannter Weise herbeiführen.

Beispiel 1

27,7 g N-Phthalyl-glutaminsäure werden mit 66 g Monoäthylamin unter langsamer Steigerung der Reaktionstemperatur auf 170°C verschmolzen, bis die Wasserabspaltung beendet ist. Die Reaktionszeit beträgt etwa 15 Minuten. Man erhält das 1-Äthyl-3-phthalimido-piperidin-2,6-dion. Das Produkt wird aus organischen Lösungsmitteln, wie z. B. 95%igem Äthanol, umkristallisiert. Die für 50% der Versuchstiere letale Dosis (DL₅₀) liegt höher als 120 mg/20 g Maus, während die therapeutische (sedative) Dosis bei 10 mg/20 g Maus liegt. Der Schmelzpunkt des Produkts beträgt 209°C. Die Ausbeute beträgt 61%.

Beispiel 2

28,5 g N-Succinyl-glutaminsäure-diäthylester werden mit 70 g Propylamin verschmolzen, bis die Abspaltung des Alkohols beendet ist. Man erhält das 1-Propyl-3-succinimido-piperidin-2,6-dion. Das Produkt wird wie im Beispiel 1 durch Kristallisation gereinigt. Die Ausbeute beträgt 57%.

Beispiel 3

26 g N-Phthalyl-glutaminsäure-anhydrid und 7,5 g Methylamin-hydrochlorid werden gut gemischt und dann etwa 30 Minuten auf 180 bis 185°C erhitzt. Nach Erkalten wird das Reaktionsgemisch aus 95%igem Äthanol umkristallisiert. Das erhaltene 1-Methyl-3-phthalimido-piperidin-2,6-dion hat den Schmelzpunkt 157 bis 158°C. Die Ausbeute beträgt 57%.

Beispiel 4

26 g N-Phthalyl-glutaminsäure-anhydrid werden mit 10 g Allylamin-hydrochlorid langsam auf 180°C erhitzt und 10 bis 15 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Die erkaltete Schmelze wird aus absolutem Aceton umkristallisiert. Man erhält das 1-Allyl-3-phthalimido-piperidin-2,6-dion in einer Ausbeute von 50%.

Beispiel 5

5,0 g N-Phthalyl-glutamin (α -Phthalimido-glutarsäure- γ -monoamid) werden mit 50 ccm Essigsäureanhydrid etwa 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Aus der nach kurzem Erwärmen klaren Lösung scheiden sich nach dem Erkalten weiße Kristalle ab (Fp. 259 bis 262°C). Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man weitere Mengen des weißen Rohproduktes. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in Dimethylformamid, Entfärben der Lösung durch Zugabe von etwas Kohle und Ausfällen mit dem 4- bis 5fachen Volumen Wasser. Das erhaltene 3-Phthalimido-piperidin-2,6-dion schmilzt bei 270 bis 271°C; Ausbeute 3,8 g (= 82% der Theorie).

Beispiel 6

4,0 g α -Phthalimido-glutarsäure- γ -(N-methyl-amid) werden mit 40 ccm Acetanhydrid 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Man destilliert dann im Vakuum das Lösungsmittel auf etwa ein Fünftel ab. Die ausgeschiedenen weißen Kristalle werden gesammelt. Aus der Flüssigkeit erhält man nach dem Eindampfen bis zur Trockne weitere Mengen des Rohproduktes (Fp. 144 bis 152°C). Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhält

4

man 3,3 g (= 88% der Theorie) des 1-Methyl-3-phthalimido-piperidin-2,6-dions vom Schmelzpunkt 157 bis 158°C.

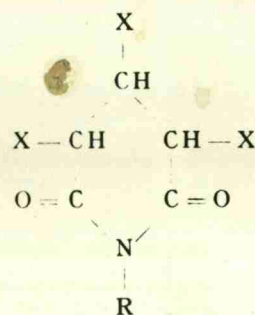
Beispiel 7

5,0 g α -Phthalimido-glutarsäure- γ -(N-äthyl-amid) werden mit 50 ccm Acetanhydrid etwa 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht. Danach engt man die hellgelbe Lösung im Vakuum soweit als möglich ein, sammelt den ausgeschiedenen kristallinen Rückstand und kristallisiert denselben aus Alkohol um. Das erhaltene 1-Äthyl-3-phthalimido-piperidin-2,6-dion schmilzt bei 209°C.

Weitere Mengen werden nach dem Verdünnen des Alkohols mit Wasser erhalten. Ausbeute 4,0 g (= 86% der Theorie).

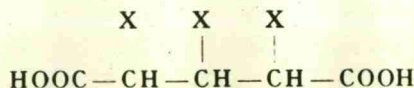
PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von Derivaten von Amino-piperidin-2,6-dionen der allgemeinen Formel



worin R ein Wasserstoffatom oder einen 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthaltenden aliphatischen Rest, mindestens ein X den über das Imidstickstoffatom gebundenen Rest eines Dicarbonsäureimides und die anderen Symbole X Wasserstoffatome oder Alkylreste bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

a) eine Dicarbonsäure der allgemeinen Formel



worin mindestens ein X den über das Imidstickstoffatom gebundenen Rest eines Dicarbonsäureimides und die anderen Symbole X Wasserstoffatome oder Alkylreste bedeuten, oder ein funktionelles Derivat einer solchen Säure mit einem aliphatischen Rest von 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthaltenden primären Amin zum Dicarbonsäureimid umsetzt oder

b) eine solche Dicarbonsäure der unter a) angeführten Formel, in der mindestens ein X einen in den Rest eines Dicarbonsäureimides umwandelbaren Substituenten wie ein Halogenatom oder eine Nitrogruppe bedeutet, mit einem Amin der unter a) genannten Zusammensetzung zum entsprechenden Dicarbonsäureimid umsetzt und in diesem dem erwähnten Substituenten in den Rest eines Dicarbonsäureimides überführt oder

c) ein entsprechendes Amid einer Dicarbonsäure der unter a) angeführten allgemeinen Formel in Gegenwart eines Kondensationsmittels einer zum Ringschluß führenden Reaktion unterwirft.

2. Verfahren nach Anspruch 1, a) bzw. c), dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsstoff N-Phthalylglutaminsäure oder ein funktionelles Derivat dieser Säure bzw. ein entsprechendes Amid derselben zu den bezeichneten Umsetzungen angewendet wird.

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o

Agf^o