

(19)



(10) **LT 3518 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3518**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 211/88,
A61K 31/445**

(21) Paraiškos numeris: **IP681**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **SU 4742866, 1990 01 10**

(31,32,33) Prioritetas: **295372, 1989 01 11, US**

(72) Išradėjas:
Stanisław R. Burzynsky, US

(73) Patento savininkas:
Stanisław R. Burzynsky, 5 Concord Circle, Houston, Texas, US

(74) Patentinis patikėtinis:
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
3-(N-fenilacetilaminopiperidin)-2,6-diono gavimo būdas

(57) Referatas:

3-(N-fenilacetilaminopiperidin)-2,6-diono gavimo būdas charakterizuojamas tuo, kad L-glutaminas ir fenilacetil-halogenidas sumaišomi silpnai šarminiame vandeniniame tirpale, vandeninis reakcijos mišinys parūgštintas iki pH nuo apytikriai 2 iki 3, nugarinamas, padalinamas į du sluoksnius, po to apatinis sluoksnis, kuriame yra tikslinis produktas, kaitinamas ir produktas išskiriamas kristalizacijos būdu.

Išradimas skirtas patobulinti gavimo būdai 3-(N-fenilacetilaminopiperidin)-2,6-diono, turinčio priešauglinį aktyvumą, kuris sąlygoja šio junginio panaudojimo medicinoje galimybes.

5

Žinomo 3-(N-fenilacetilaminopiperidin)-2,6-diono gavimo būdo esmė yra L-glutamino ir fenilacetilhalogenido sąveika sumaišant juos silpnai šarminiame vandeniniame tirpale ir taip gaunant vandeninį reakcijos mišinį, tikslinio produkto išskyrimas, parūgštinant reakcijos mišinį, ekstrakcija pašalinių produktų ir nesureagavusių pradinių medžiagų organiniu tirpikliu ir tikslinio produkto išskyrimas iš vandeninio mišinio (JAV patentas Nr. 4558057)

15

Šio būdo trūkumai yra maža tikslinio produkto išeiga (~4%) ir sudėtingas tikslinio produkto išskyrimas, susijęs su ekstrakcija dichlormetanu ir tarpine neutralizacija šarmu.

20

Išradimo tikslas - tikslinio produkto išeigos padidinimas ir būdo supaprastinimas.

25

Tikslas pasiekiamas atliekant sintezę tokiu būdu. L-glutaminas ir fenilacetilhalogenidas sumaišomi silpnai šarminiame vandeniniame tirpale, vandeninis reakcijos mišinys parūgštinamas iki pH nuo apytikriai 2 iki 3, nugarinamas vakuume iki pradendant medžiagai nusėsti, padalinamas į du sluoksnius, apatinis sluoksnis kaitinamas iki apytikriai 160°C, po to atšaldoma iki 75°C ir tikslinis produktas išskiriamas kristalizacijos būdu.

30

Geriau, kai naudojamas fenilacetilhalogenidas yra fenilacetilchloridas, o reakcijos mišinio parūgštinimui naudojama koncentruota HCl.

35

Būdą iliustruoja sekantis pavyzdys.

1 PAVYZDYS

Natrio bikarbonatą (16 molių) ir L-glutaminą (4 molius) ištirpina dejonizuotame vandenyje (20 litrų), po to
5 maišo 20-25°C 7 minutes. Į reakcijos mišinį per vieną valandą pamažu sudeda fenilacetilchloridą (6 molius) ir energingai maišo 45 minutes. Tirpalą parūgština iki pH 2,5 su koncentruota druskos rūgštimi. Po to reakcijos mišinį nugarina 75°C, vakuume, kol dar nepradedą
10 kristi medžiaga. Gauta medžiaga laikoma 4°C 24 valandas. Po to apatinis sluoksnis surenkamas ir kaitinamas iki 160°C, o gauta liekana atšaldoma iki 75°C. Po to į liekaną pripila dejonizuoto vandens ir mišinį laiko 4°C 12 valandų. Gautas nuosėdas surenka ir ištirpina
15 metanolyje. Į metanolinį tirpalą deda aktyvuotos anglies (JAV Farmakopėja), o po to tirpalą filtruoja. Filtratą surenka ir laiko 4°C 12 valandų. Susidaro nuosėdos, kurias nufiltruoja ir džiovina šaltyje. Šaltyje išdžiovinta medžiaga yra 3-(N-fenilacetilaminopiperidin)-2,6-dionas.

3-(N-fenilacetilaminopiperidin)-2,6-diono analizė.

3-(N-fenilacetilaminopiperidin)-2,6-dione yra ne mažiau, negu 98,0 % ir ne daugiau 101,0 % $C_{13}H_{14}N_2O_3$.

Infraraudoname absorbciniame spektre yra maksimalios reikšmės tik esant tipiniams bangų ilgiams: 3300, 3100, 1740, 1660, 1550, 1350, 1270, 1200, 890, 740 cm^{-1} .

Sausos medžiagos ne daugiau 98%. Nesudeganti liekana mažiau 2 mg/g. Produkto išeiga 17%.

Naudojant šį būdą galima, lyginant su žinomu, padidinti tikslinio produkto išeigą nuo 4 iki 17%, atmetus ekstrakcijos dichlormetanu stadiją ir tarpinę neutralizaciją.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 3-(N-fenilacetilaminopiperidin)-2,6-diono gavimo būdas, charakterizuojamas tuo, kad L-glutaminas ir fenilacetilhalogenidas sumaišomi silpnai šarminiam vandeniame tirpale, reakcijos mišinys parūgštinamas iki pH nuo 2 iki 3, nugarinamas, padalinamas į du sluoksnius, po to apatinis sluoksnius, kuriame yra tikslinis produktas, kaitinamas ir produktas išskiriamas kristalizacijos būdu, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad siekiant padidinti tikslinio produkto išeigą ir supaprastinti procesą, reakcijos mišinį po parūgštinimo nugarina vakuume iki pradedant medžiagai nusėsti, padalina mišinį į du sluoksnius, apatinį sluoksnių kaitina iki 160°C ir palieka atšalti iki 75°C.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojamas fenilacetilhalogenidas yra fenilacetilchloridas.

3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad parūgštinimui iki atitinkamos pH reikšmės naudojama koncentruota HCl.