



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.09.1972 (P. 157 886)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1975

Kl. 12p,5

MKP C07d 41/08

CZYTELNIKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej L

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim nad Renem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych, zasadowo podstawionych estrów alkilowych kwasu aminokarboliowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, zasadowo podstawionych estrów alkilowych kwasu aminokarboliowego o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza rodnik etylenowy $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ lub rodnik winylenowy $-\text{CH}=\text{CH}-$, albo atom tlenu lub siarki, a R_1 oznacza rodnik alkilowy ewentualnie o łańcuchu rozgałęzionym, zawierający 1–4 atomów węgla, jak również soli addycyjnych tych związków z kwasami oraz soli czwartorzędowych. Związki te mają właściwości lecznicze.

Związki o wzorze 1, w którym X i R_1 mają wyżej podane znaczenie, zgodnie z wynalazkiem wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z zasadowo podstawionym merkaptanem, o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, albo z solą metalu alkalicznego tego związku, w środowisku organicznego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, toluen, ksylen, chlorek etylenu, dioksan, pirydyna, chinolina lub trójetyloamina, w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak trzeciorzędowa amina, wodorotlenek sodowy, węglan sodowy lub potasowy albo alkanolan sodowy, przy czym zasadowy składnik reakcji o wzorze 3 może też spełniać rolę środka wiążącego kwas. Reakcję tę prowadzi się w sposób analogiczny do reakcji znanych, np. z dzieła Houben-Weyl, Metho-

2

den der Organische Chemie, wydanie 4, tom 9, str. 835 (1955).

Niektóre ze stosowanych jako produkty wyjściowe związków o wzorze ogólnym 2 są związkami nowymi i mogą być wytwarzane sposobami analogicznymi do znanych, np. z Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, wydanie 4, tom 8, str. 117 (1952). Niektóre ze związków o wzorze 3 są również związkami nowymi. Wytwarza się je sposobami analogicznymi do znanych, np. przez reakcję odpowiedniej aminy z siarczkiem etylenu, sposobem opisanym przez B. Hausen, Acta chem. scand. 13, 151 (1959), albo z chlorowodoroków chlorku dwualkiloaminoetyloizotiouroniowego przez hydrolizę metodą N. F. Albertson i R. O. Clinton, J. Am. Chem. Soc. 67, 1223 (1945).

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym X i R_1 mają wyżej podane znaczenie, można w znany sposób przeprowadzać w ich sole addycyjne z kwasami lub w sole czwartorzędowe. Do wytwarzania soli addycyjnych stosuje się korzystnie kwasy o anionie fizjologicznie nieszkodliwym, np. kwasy chlorowodorowe, kwas siarkowy, fosforowy, azotowy, szczawiowy, cytrynowy, winowy, fumarowy, maleinowy, octowy, propionowy, metanosulfonowy, bursztynowy itp. Pochodne czwartorzędowe wytwarza się przez reakcję związku o wzorze 1 ze związkiem odpowiednim do wytwarzania po-

chodnych czwartorzędowych, takim jak halogenek alkaliu lub ester kwasu siarkowego albo kwasu metanosulfonowego.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się jako środki lecznicze, zwłaszcza środki rozkurczowe. Zaletą ich jest mniejsza niż u znanych środków toksyczność i tendencje do wywoływania skutków ubocznych, takich jak rozszerzanie źrenicy, częstoskurcz i hamowanie wydzielania śliny. Dzięki tym cechom związki te mogą być szeroko stosowane. Szczególnie cenne właściwości mają te związki o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza rodnik etylenowy lub winylenowy, zaś najlepsze właściwości rozkurczowe ma ester β -etyloizopropylaminoetylowy kwasu iminodwubenzylkarbaminiotiolowego.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się w dawkach po 1–300 mg, korzystnie 5–50 mg, a jako roztwory do wstrzykiwania w dawkach po 0,1–10 mg, korzystnie 0,5–5 mg. Związki te można stosować same lub razem z innymi środkami leczniczymi, takimi jak środki nasenne lub uspokajające. Stosuje się je np. w postaci tabletek, kapsułek, czopków, soków, emulsji lub proszków dających się dyspergować. Tabletki wytwarza się np. mieszając substancję czynną ze środkami pomocniczymi, obojętnymi rozcieńczalnikami, takimi jak węglan wapniowy, fosforan wapniowy lub cukier mlekowy, środki ułatwiające rozkruszanie, takie jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, środki wiążące, takie jak krochmal lub żelatyna, środki ułatwiające poślizg, takie jak stearynian magnezowy lub talk i/lub środki o przedłużonym działaniu, takie jak karboksypolimetylen, karboksymetyloceluloza, octanoftalan celulozy lub polioctan winylu. Tabletki te mogą też składać się z kilku warstw.

Drażetki wytwarza się np. w ten sposób, że rdzeń otrzymany metodą wytwarzania tabletek pokrywa się powłoką ze środków stosowanych do tego celu, np. kolodium, szelak, guma arabska, talk, dwutlenek tytanu lub cukier. W celu osiągnięcia przedłużonego działania lub w celu uniknięcia niepożądanego działania równoczesnego można wytwarzać rdzeń drażetki składający się z kilku warstw. Również w celu uzyskania przedłużonego działania można wykonywać powłokę drażetek z kilku warstw, stosując środki pomocnicze opisane wyżej, stosowane przy wytwarzaniu tabletek.

Środki zawierające jako substancję czynną związki wytwarzane sposobem według wynalazku lub ich kombinacje, mogą także zawierać środki nadające słodczy, takie jak sacharyna, cyklaminy, gliceryna lub cukier, jak również środki smakowe, np. substancje zapachowe, takie jak wanilina lub ekstrakt pomarańczowy. Mogą one również zawierać substancje ułatwiające wytwarzanie zawiesin lub substancje zagęszczające, takie jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, substancje zwilżające, np. produkty kondensacji alkoholi tłuszczowych z tlenkiem etylenu lub substancje konserwujące np. p-hydroksybenzoesany.

Kapsułki zawierające jeden lub kilka substancji

czynnych lub ich kombinacji wytwarza się np. w ten sposób, że substancje czynne miesza się z obojętnymi nośnikami, takimi jak cukier mlekowy lub sorbit i otacza powłoką z żelatyny. Środki w postaci czopków wytwarza się np. mieszając substancje czynne z odpowiednimi znanymi nośnikami, takimi jak obojętne tłuszcze lub poliglikol etylenowy albo ich pochodne.

Poniżej podano kilka przykładowych receptur środków zawierających związki wytwarzane sposobem według wynalazku.

A. Wytwarza się drażetki, których rdzeń zawiera następujące składniki:

15	chlorowodorek estru β -etyloizopropylaminoetylowego kwasu iminodwubenzylaminokarbotiolowego	10,0 mg
	cukier mlekowy	57,0 mg
	skrobia kukurydziana	30,0 mg
20	żelatyna	2,0 mg
	stearynian magnezu	1,0 mg
		100,0 mg

25 Mieszaninę substancji czynnej, cukru mlecznego i skrobi miesza się z 10% roztworem wodnym żelatyny i granuluje przez sito o szerokości otworów 1 mm, suszy w temperaturze 40°C i ponownie przeciera przez sito. Otrzymany produkt miesza się ze stearynianem magnezu i sprasowuje, po czym otrzymane rdzenie powleka w znany sposób połówką z wodnej zawiesiny cukru, dwutlenku tytanu, talku i gumy arabskiej. Drażetki poleruje się następnie z dodatkiem wosku pszczelego, otrzymując gotowe drażetki o masie 150 g.

B. Wytwarza się tabletki, stosując na 1 tabletkę następujące składniki:

40	chlorowodorek estru β -dwuizopropylaminoetylowego kwasu iminostylbenoaminokarbotiolowego	16 mg
	cukier mlekowy	90 mg
	skrobia kukurydziana	64 mg
	skrobia rozpuszczalna	8 mg
45	stearynian magnezu	2 mg
		180 mg

50 Substancję czynną i stearynian magnezu granuluje się z wodnym roztworem rozpuszczalnej skrobi, granulację suszy i dokładnie miesza z cukrem mlekowym i skrobią kukurydzianą, po czym z mieszaniny wytwarza tabletki o masie po 180 mg.

55 C. Wytwarza się czopki, stosując na 1 czopek następujące składniki:

60	chlorowodorek estru β -dwuizopropylaminoetylowego kwasu iminostylbenoaminokarbotiolowego	30 mg
	masa do wytwarzania czopków	1670 mg
		1700 mg

65 Drobnosproszkowaną substancję czynną miesza się ze stopioną i ochłodzoną do temperatury 40°C

masą do wyrobu czopków, stosując homogenizator zanurzeniowy. Z otrzymanej mieszaniny o temperaturze 35°C wytwarza się w ochłodzonych nieco formach czopki.

D. W celu wytworzenia środka w ampułkach stosuje się na 1 ampułkę następujące składniki:

chlorowodorek estru β -dwuizopropylaminoetylowego kwasu fenoksazyνοamino-karbotiolowego	0,5 mg
chlorek sodowy	18,0 mg
woda destylowana	do 2,0 mg

Substancję czynną i chlorek sodowy rozpuszcza się w wygotowanej wodzie, roztwór przesącza i w warunkach aseptycznych napełnia przesączem ampułki o pojemności po 2 ml, a następnie wyławia ampułki i zamyka. Ampułki zawierają po 0,5 mg substancji czynnej.

Niżej podane przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania nowych związków według wynalazku.

Przykład I. Chlorowodorek estru β -etyloizopropylaminoetylowego kwasu iminodwubenzylaminokarbotiolowego.

Do wrzącego roztworu 17,4 g (0,3 mola) chlorku kwasu iminodwubenzylkarbaminowego w 210 ml toluenu wkrapla się mieszając w atmosferze azotu w ciągu 1/2 godziny roztwór 44,1 g (0,3 mola) etyloizopropylaminoetanoliu i 30,3 g (0,3 mola) trójetyloaminy w 90 ml toluenu i mieszaninę utrzymuje następnie w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym chłodzi i przesącza. Przesącz wytrząsa się z 3 porcjami po 250 ml wodnego roztworu buforowego o wartości pH 2 i fazę organiczną ekstrahuje 3 porcjami po 100 ml 2 n roztworu wodnego kwasu metanosulfonowego. Wyciąg chłodzi się, alkalizuje wodorotlenkiem sodowym i wytrząsa z 3 porcjami po 200 ml chlorku metylenu. Organiczny wyciąg płucze się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując ester β -etyloizopropylaminoetylowy kwasu iminodwubenzylkarbaminotiolowego w postaci oleju, który powoli krystalizuje. Otrzymuje się 98 g (88,6% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 76–78°C. Produkt ten przeprowadza się w znany sposób w chlorowodorek o temperaturze topnienia 224–227°C.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I wytwarza się produkty wymienione poniżej.

Z chlorku kwasu iminodwubenzylkarbaminowego i β -dwuizopropylaminoetanoliu wytwarza się ester β -dwuizopropylaminoetylowy kwasu iminodwubenzylaminokarbotiolowego, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 206–208°C.

Z chlorku kwasu iminodwubenzylkarbaminowego i β -metyloizopropylaminoetanoliu wytwarza się ester β -metyloizopropylaminoetylowy kwasu iminodwubenzylaminokarbotiolowego, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 215–217°C.

Z chlorku kwasu iminostylbenokarbaminowego i β -dwuizopropylaminoetanoliu wytwarza się

ester β -dwuizopropylaminoetylowy kwasu iminostylbenoaminokarbotiolowego, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 203–205°C.

Z chlorku kwasu fenotiazynokarbaminowego i β -dwuizopropylaminoetanoliu wytwarza się ester β -dwuizopropylaminoetylowy kwasu fenotiazynoaminokarbotiolowego, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 198–200°C.

Z chlorku kwasu fenotiazynokarbaminowego i β -etyloizopropylaminoetanoliu wytwarza się ester β -etyloizopropylaminoetylowy kwasu fenotiazynoaminokarbotiolowego, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 210–212°C.

Z chlorku kwasu fenoksazyνοkarbaminowego i β -dwuizopropylaminoetanoliu wytwarza się ester β -dwuizopropylaminoetylowy kwasu fenoksazyνοaminokarbotiolowego, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 217–219°C.

Z chlorku kwasu fenoksazyνοkarbaminowego i β -etyloizopropylaminoetanoliu wytwarza się ester β -etyloizopropylaminoetylowy kwasu fenoksazyνοaminokarbotiolowego, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 208–210°C.

Przykład II. Metylobromek estru β -etyloizopropylaminoetylowego kwasu iminodwubenzylkarbaminotiolowego.

Związek ten wytwarza się w ten sposób, że 7,4 g (0,02 mola) estru β -etyloizopropylaminoetylowego traktuje się w temperaturze pokojowej roztworem 9,5 g (0,1 mola) bromku metylu w 50 ml acetonitrylu i mieszaninę pozostawia na okres 3 dni, po czym otrzymany roztwór odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 9,0 g (97,0% wydajności teoretycznej) krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 204–205°C.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II otrzymuje się związki opisane poniżej.

Z estru β -dwuizopropylaminoetylowego kwasu iminodwubenzylkarbaminotiolowego i bromku metylu wytwarza się metylobromek estru β -dwuizopropylaminoetylowego kwasu iminodwubenzylkarbaminotiolowego o temperaturze topnienia 205–207°C.

Z estru β -dwuizopropylaminoetylowego kwasu iminoetylobenokarbaminotiolowego i bromku metylu wytwarza się metylobromek estru β -dwuizopropylaminoetylowego kwasu iminostylbenokarbaminotiolowego o temperaturze topnienia 225–227°C.

Z estru β -dwuizopropylaminoetylowego kwasu fenotiazynokarbaminotiolowego i bromku metylu wytwarza się metylobromek estru β -dwuizopropylaminoetylowego kwasu fenotiazynokarbaminotiolowego o temperaturze topnienia 205–207°C.

Z estru β -dwuizopropylaminoetylowego kwasu fenoksazyνοkarbaminotiolowego i bromku metylu wytwarza się metylobromek estru β -dwuizopropylaminoetylowego kwasu fenoksazyνοkarbaminotiolowego o temperaturze topnienia 207–208°C.

Przykład III. Chlorowodorek estru β -etyloizopropylaminoetylowego kwasu iminodwubenzylaminokarbotiolowego.

Mieszaninę 14,7 g (0,1 mola) β -etyloizopropylaminoetanoliolu i 13,8 g (0,1 mola) bezwodnego węgla potasowego w 100 ml toluenu ogrzewa się do wrzenia w atmosferze azotu, po czym wkrapla się roztwór 24,75 (0,1 mola) chlorku kwasu iminodwubenzylkarbaminowego w 100 ml toluenu i mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin, po czym chłodzi, przesącza i przesącz wytrząsa trzykrotnie z wodnym roztworem buforowym o wartości pH 2 i organiczną fazę ekstrahuje 3 porcjami 2 n roztworu wodnego kwasu metanosulfonowego. Roztwór w kwasie metanosulfonowym chłodzi się i alkalizuje wodorotlenkiem sodu, wytrząsa trzykrotnie z chloroformem, roztwór chloroformowy suszy i odparowuje, otrzymując ester β -etyloizopropylaminoetylowy kwasu iminodwubenzylkarbaminotiolowego w postaci oleju, który powoli krystalizuje, dając produkt o temperaturze topnienia 76—78°C.

Wytworzony w znany sposób chlorowodorek tego estru topnieje w temperaturze 224—227°C.

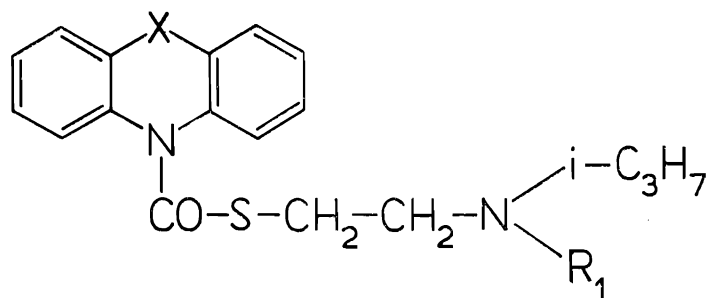
Przykład IV. Chlorowodorek estru β -etyloizopropylaminoetylowego kwasu iminodwubenzylaminokarbatiolowego.

14,7 g (0,1 mola) β -etyloizopropylaminoetanoliolu i 5,4 g (0,1 mola) metanolanu sodowego w 200 ml bezwodnego metanolu utrzymuje się w ciągu 1 godziny w stanie wrzenia w atmosferze azotu, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik. Do pozostałości dodaje się roztwór 24,75 g (0,1 mola) chlorku kwasu iminodwubenzylkarbaminowego w 320 ml bezwodnego toluenu i mieszaninę

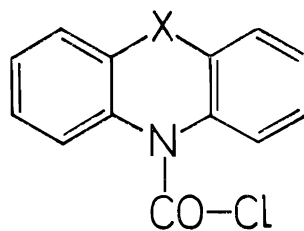
utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 10 godzin. Po ochłodzeniu roztwór w toluenie wytrząsa się z 3 porcjami wodnego roztworu buforowego o wartości pH 2 i organiczny roztwór ekstrahuje następnie 2 n roztworem wodnym kwasu metanosulfonowego. Wyciąg alkalizuje się wytrząsa z chloroformem, roztwór chloroformowy suszy i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 28 g (75,8% wydajności teoretycznej) estru β -etyloizopropylaminoetylowego kwasu iminodwubenzylaminokarbatiolowego, o temperaturze topnienia 76—78°C. Chlorowodorek tego związku, wytworzony w znany sposób, topnieje w temperaturze 224—227°C.

Zastrzeżenie patentowe

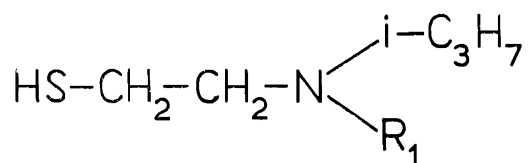
Sposób wytwarzania nowych, zasadowo podstawionych estrów alkilowych kwasu aminokarbatiolowego o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza rodnik etylenowy $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ lub winylenowy $-\text{CH}=\text{CH}-$ albo atom tlenu lub siarki, a R_1 oznacza rodnik alkilowy ewentualnie o łańcuchu rozgałęzionym, zawierający 1—4 atomów węgla, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z zasadowo podstawionym merkaptanem o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym X i R_1 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w jego addycyjną sól z kwasem lub w sól czwartorzędową.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3

