



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 69059
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10 12 1935
Patent meddelat

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 C 149/24

SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	792475
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	09.08.79
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	09.08.79
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	11.02.80
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.08.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 10.08.78
18.01.79 USA(US) 932748, 4624

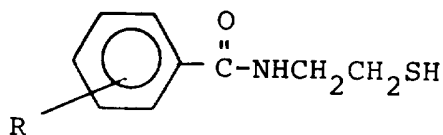
(71) A. H. Robins Company, Incorporated, 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia 23220, USA(US)

(72) Reevis Stancil Alphin, Richmond, Virginia, USA(US)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten substituoitujen bentsamidoetyylimerkaptaanien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva substituerade bentsamidoetylmerkaptaner

Tämä keksintö koskee menetelmää farmaseuttisesti aktiivisten substituoitujen bentsamidoetyylimerkaptaanien valmistamiseksi, joilla on kaava



I

jossa R on halogeeni, alempialkyyli tai alempialkoksi.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on limaa hajottavaa aktiivisuutta ja ne ovat käyttökelpoisia limaa hajottavina aineina torjuttaessa ja estettäessä liman kerääntymistä eläimellä, jolla esiintyy keuhkojen verentungosta.

Esimerkkejä ryhmästä R ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, metoksi-, etoksi-, propoksi- ja butoksiryhmät.

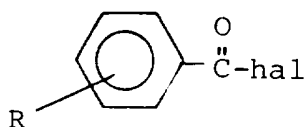
A.L. Sheffner, Ann. N.Y.Acad. Sci. 106, 298-310 (1963) esittää sulfhydryyliä sisältäviä yhdisteitä, joilla on limaa hajottavaa aktiivisuutta ja vakiinnutti musiini mukoproteiinin käytön koe-

väliaineena. Mikään Sheffner'in esittämistä yhdisteistä ei ollut bentsamidoalkyylimerkaptaanityyppiä. US-patentissa n:o 4 005 222 esitetään limaa hajottavia anilidoalkyylimerkaptaneja, jotka ovat erotettavissa tämän keksinnön yhdisteistä siinä, että niissä on tyyppi karboksyyli- ja fenyyli-ryhmän eikä karbonyyli- ja alkyyli-ryhmän välissä.

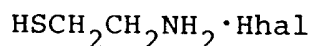
Bentsamidoetyylimerkaptani on tunnettu yhdiste, A.A. Goldberg et al., J. Chem. Soc. 1948, 1919-26, mutta mitään ilmoitusta limaa hajottavasta aktiivisuudesta ei ole esitetty.

Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että

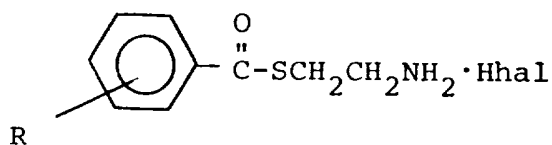
a) substituoitu bentsoyylihalogenidi, jolla on kaava



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja hal on halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan aminoetaanitiolin hydrohalogenidin kanssa, jolla on kaava

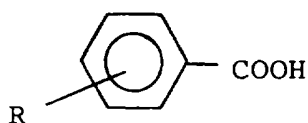


jossa hal on halogeeniatomi, substituoitun bentseenikarbotioiinihapon aminoetyyliesterin hydrohalogenidin muodostamiseksi, jolla on kaava

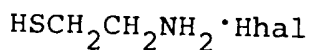


jossa R ja hal tarkoittavat samaa kuin edellä, joka hydrohalogenidi sen jälkeen saatetaan reagoimaan vahvan emäksen kanssa kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, tai

b) substituoitu bentsoehappo, jolla on kaava



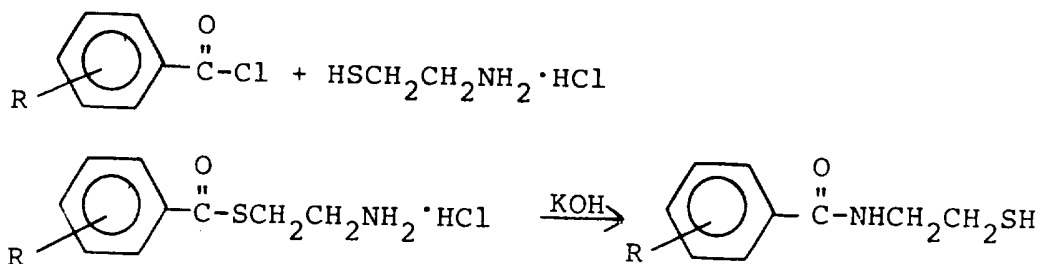
jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan aminoetaanitiolin hydrohalogenidin kanssa, jolla on kaava



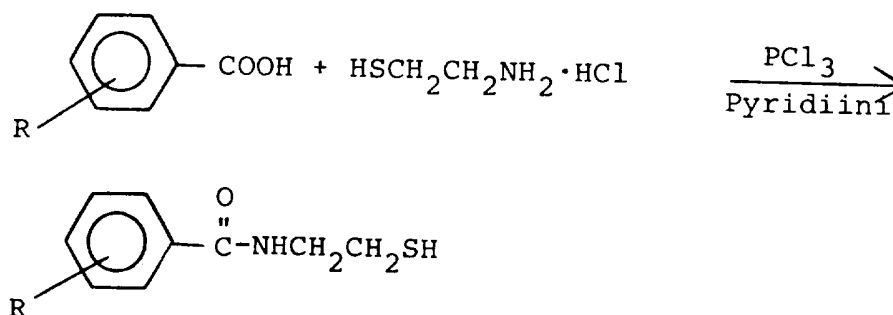
jossa Hal on halogeeniatomi, fosforitrihalogenidin läsnäollessa, kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.

Näitä menetelmiä voidaan kuvata seuraavilla reaktiokaavoilla:

Menetelmä (a) Karbotioiinihappoesterin happosuolojen kautta



Menetelmä (b)



Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on osoitettu jäljempänä kuvatulla sen menetelmän muunnoksella, jonka ovat esittäneet S.J. Corne et al., J. Phys. 242, 116 (1974), olevan limaa hajottavaa aktiivisuutta eläimillä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joilla limaahajottavan aktiivisuuden havaittiin olevan samaa suuruusluokkaa kuin N-asetyyli-L-kysteiinillä rotan mahalaukun limaan, olivat seuraavat:

- (1) 4-klooribentsamidoetyylimerkaptaani
- (2) 4-metyylibentsamidoetyylimerkaptaani
- (3) 4-metoksibentsamidoetyylimerkaptaani

Menetelmä, jota käytetään limaa hajottavan aktiivisuuden toteamiseen tämän keksinnön yhdisteissä, on seuraava: Naaraspuolisia Sprague-Dawley-rotilla (Charles River Lab.) painoltaan 120-180 g pidetään paastolla 24 tuntia langalla pitäen kahta eläintä kussakin häkissä. Ulosteen syönnin vähentämiseksi valot jätetään päälle paaston ajaksi. Kaksi cm³ vettä annetaan suun kautta jokaiselle rotalle sisäisen halkeilun vähentämiseksi. 30 minuuttia myöhemmin rotat surmata

kaulan taivuttamisella. Mahalaukut poistetaan, tasoitetaan ylimääräisestä kudoksesta ja epiteeliosa heitetään pois. Rauhasosa leikataan riittävästi pitkin suurempaa ja pienempää kaarevuutta mahalaukun uloskääntymisen aikaansaamiseksi ennen sen asettamista lääkeluokseen. Mahalaukut, joissa on ulosteen hajua tai jotka sisältävät näkyvää ulosteainesta, heitetään pois. Mahalaukut asetetaan 10 cm³:in liuosta (50 % PEG-300-H₂O), joka sisältää 2,5 mg koeyhdistettä/ml 40 minuutiksi. Lääkekäsittelyn jälkeen mahalaukut asetetaan 10 cm³:in Alcian Blue-liuosta (liuos 1) 90 minuutiksi, jossa väriaine muodostaa kompleksin mahalaukun liman kanssa. Kahden peräkkäisen 10 minuutin pesun jälkeen 10 cm³:ssa 0,25-M sakkaroosia (liuos 2) mahalaukut asetetaan 10 cm³:in 0,5-M MgCl₂-liuosta (liuos 3) yhdeksi tunniksi kompleksoidun värin poistamiseksi. Yläpuolista MgCl₂-liuosta ravistellaan 10 cm³:n kanssa dietyylieetteriä 60 cm³:n erotus-
suppilossa lipidien poistamiseksi. Vesifaasi lasketaan Spectronic 20-putkeen ja prosentuaalinen läpäisy luetaan 605 m/u:n aallonpituudella Spectronic 20-spektrofotometrillä. Läpäisyprosentti muutetaan µg/ml:ksi Alcian Blue-väriä standardikäyrältä $\frac{1}{P}$. Whiteman, Biochem. J. 131, 351-57 (1973)7. Jokainen lääke tai lääkkeen kantoaine (tarkistus) testataan kolmella mahalaukulla. Keskierot käsiteltyjen ja tarkistusarvojen välillä ilmoitetaan prosentteina.

Liuos 1 Alcian Blue 0,05 % paino/til. (1 litra)
54,8 g sakkaroosia (0,15-M)
6,8 g natriumasetaattia
900 cm³ ionivaihdettua vettä

Liuotetaan magneettisekoittimella ja säädetään pH-arvoon 5,8. Lisätään 500 mg Alcian Blue 8 GN-väriä (Matheson, Coleman & Bell n:o 8 E 13). Täytetään yhdeksi litraksi mittapullossa. Syväjäädtytetään. Käytetään vain viikon ajan.

Liuos 2 Sakkaroosi, 0,25-M (1 litra)

Lisätään 85,6 g sakkaroosia 1 litran mittapulloon. Tilavuus täydennetään ionivaihdetulla vedellä. Käytetään vain viikon ajan.

Liuos 3 Magnesiumkloridi, 0,5-M (1 litra)

69059

Lisätään 101,7 g $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (A.C.S.) yhden litran mittapulloon. Tilavuus täydennetään ionivaihdetulla vedellä.

Seuraavassa kuvataan menetelmän (a) välituotteiden valmistusta.

Valmistus 1

4-metyylibentseenikarbotioiinihappo, 2-aminoetyyliesteri, mono-hydrokloridi

Seosta, jossa oli juuri tislattua p-toluoyylikloridia, kp. $122^\circ\text{C}/32 \text{ mmHg}$ 30 ml (n. 0,18 mol) ja 2-aminoetaanitiolihydrokloridia 9,68 g (0,085 mol), kuumennettiin (kosteudelta suojattuna) höyrysuihkulla 2,25 tuntia. Kiinteä kiteinen massa muodostui reaktion päättyessä. Massa murskattiin ja hierrettiin huolellisesti lämpimässä $60\text{--}110^\circ\text{C}$:isessä ligroiinissa ja kiteet erotettiin suodattamalla ja pestiin lämpimällä ligroiinilla. Kahden uudelleenkitetyksen jälkeen vedettömästä etanolista tuote, 19,07 g (97 %) sulii $206,5\text{--}208^\circ\text{C}$:ssa. NMR-, MS- ja IR-analyysit kaikki tukivat otsikon yhdisteen rakennetta.

Analyysi: Laskemalla kaavasta $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NOClS}$: C 51,83; H 6,09; N 6,04
Kokeellisesti : C 51,57; H 6,06; N 6,11

Valmistus 2

4-metoksibentseenikarbotioiinihappo, 2-aminoetyyliesteri, mono-hydrokloridi

Seosta, jossa oli p-anisoyylikloridia 23 ml (n. 0,135 mol) ja 2-aminoetaanitiolihydrokloridia 7,4 g (0,065 mol), kuumennettiin (suojattuna kosteudelta) höyrysuihkulla n. 2 tuntia. Saatu kiteinen massa murskattiin ja hierrettiin huolellisesti lämpimällä $60\text{--}110^\circ\text{C}$:isellä ligroiinilla ja kiteet erotettiin suodattamalla ja pestiin lämpimällä ligroiinilla. Kahden uudelleenkitetytyksen jälkeen vedettömästä etanolista tuote, 14,6 g (90,6 %) sulii $191,5\text{--}193^\circ\text{C}$:ssa. NMR-, MS- ja IR-analyysit kaikki tukivat otsikon yhdisteen rakennetta.

Analyysi: Laskemalla kaavasta $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{S}$: C 48,48; H 5,69; N 5,65
Kokeellisesti : C 48,42; H 5,73; N 5,66

Seuraavat esimerkit kuvaavat tätä keksintöä.

69059

Esimerkki 14-klooribentsamido-etyylimerkaptaani

Liuokseen, jossa oli 2-aminoetaanitiolin hydrokloridia 22,7 g (0,02 mol) 300 ml:ssa kuivaa pyridiiniä, lisättiin sekoittaen fosforitrikloridia 13,7 g (0,1 mol) 50 ml:ssa kuivaa pyridiiniä. Lievä eksoterminen reaktio havaittiin. Vielä 30 minuutin sekoituksen jälkeen lisättiin 31,2 g (0,2 mol) p-klooribentsoehappoa 100 ml:ssa kuivaa pyridiiniä. Reaktioseos kuumennettiin refluksoimaan 4 tunniksi, jäähdytettiin ja kaadettiin 400 g:lle jäätä. Reaktioseos uutettiin 4 kertaa 100 ml:n erillä metyleenikloridia, yhdistetty uute pestiin kahdesti 200 ml:lla jäävettä, 4 kertaa 100 ml:lla 5 %:sta natriumkarbonaattia ja vielä kahdesti 200 ml:lla jäävettä. Kun pesty uute oli kuivattu magnesiumsulfaatilla, se väkevöitiin haihduttamalla kerman väriseksi öljyksi, joka jähmettyi seistessään. Kiinteä aine sekoitettiin lämpimään veteen, suodatettiin ja jäännös pestiin kahdesti 200 ml:lla vettä ja ilma-kuivattiin, jolloin saatiin 29 g epäpuhdasta materiaalia. Epäpuhdas materiaali liuotettiin 400 ml:aan metanolia ja 200 ml 10 %:sta natriumkarbonaattiliuosta lisättiin. Liuos suodatettiin ja jäähdytettiin yli yön pakastimessa. Nahan ruskea amorfinen materiaali suodatettiin pois ja heitettiin pois. Suodatetun liuoksen tilavuus säädettiin 1 litraksi. Liuoksen annettiin seistä 0°C:ssa 96 tuntia ja sakka kerättiin talteen suodattamalla ja kuivattiin. Likaisen valkoisen tuotteen, joka sulii 73-78°C:ssa, saanto oli 5 g (15 %).

Analyysi: Laskemalla kaavasta $C_9H_{10}ClNOS$: C 50,12; H 4,67; N 6,49
 Kokeellisesti : C 50,00; H 4,63; N 6,53

Esimerkki 24-metyylibentsamido-etyylimerkaptaani

Liuokseen, jossa oli 6,2 g (0,11 mol) kaliumhydroksidia 200 ml:ssa hapetonta vettä, lisättiin yhdessä erässä 12,0 g (0,052 mol) 4-metyylibentseenikarbotioinihapon 2-aminoetyyliesterin monohydrokloridia. Typeä puhallettiin suspension läpi, jota pidettiin refluksointilämpötilassa 1,5 tuntia. Pieni määrä liukenematonta materiaalia suodatettiin erilleen ja heitettiin pois. Alkalinen suodos uutettiin kloroformilla. Alkalinen vesiliuos hapotettiin sitten väkevällä kloorivetyhapolla ja uutettiin jälleen kloroformilla. Kloroformiuutteet yhdistettiin ja kuivattiin ja väkevöitiin ohueksi siirapiksi. 60-110°C:isen ligroinin lisäys aiheutti kierteisen kiinteän aineen, 9,31 g, kiteytymisen, joka sulii 110-113°C:ssa.

69059

Tuotteen saanto yhden uudelleenkiteytyksen jälkeen bentseeni-ligroiinista (1:5) oli 7,41 g (76,3 %), joka sulii 112,5-114°C:ssa.

Analyysi: Laskemalla kaavasta $C_{10}H_{13}NO$: C 61,50; H 6,71; N 7,17
Kokeellisesti : C 61,34; H 6,65; N 7,16

Esimerkki 3

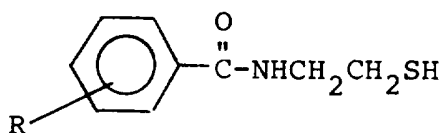
4-metoksibentsamido-etyylimerkaptaani

Liuokseen, jossa oli 5,6 g (0,10 mol) kalsiumhydroksidia 170 ml:ssa hapetonta vettä typpiatmosfäärissä, lisättiin 7,01 g (0,0283 mol) 4-metoksibentseenikarbotioiinihapon 2-aminoetyyliesterin monohydrokloridia. Lämpötila nostettiin refluksoivaksi ja pidettiin siinä 1,5 tuntia. Tetrahydrofuraania lisättiin 30 ml viimeisten 30 minuutin aikana täydellisen liukenemisen aikaansaamiseksi. Jäähdytyksen jälkeen liuos uutettiin alkalisenä kloroformilla ja hapotettiin ja uutettiin sitten uudelleen. Uutteet yhdistettiin, kuivattiin, väkevöitiin ja laimennettiin sitten ligroiinilla. Saatu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen 60-110°C:isesta bentseeni-ligroiinista. Saanto oli 3,97 g (57,7 % laskettuna 2-aminoetaanitiolin hydrokloridista), joka sulii 107-108,5°C:ssa.

Analyysi: Laskemalla kaavasta $C_{10}H_{13}NO_2S$: C 56,85; H 6,20; N 6,63
Kokeellisesti : C 56,90; H 6,16; N 6,64

Patenttivaatimus

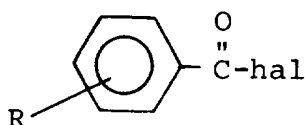
Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten substituotujen bents-amidoetyylimerkaptaanien valmistamiseksi, joilla on kaava



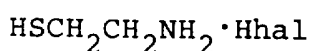
I

jossa R on halogeeni, alempialkyyli tai alempialkoksi, t u n -
n e t t u siitä, että

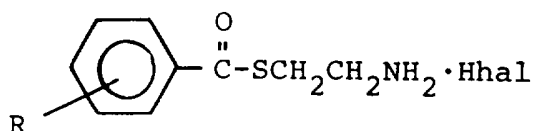
a) substituoitu bentsoyylihalogenidi, jolla on kaava



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja hal on halogeeniatomi,
saatetaan reagoimaan aminoetaanitiolin hydrohalogenidin kanssa,
jolla on kaava

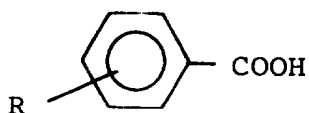


jossa hal on halogeeniatomi, substituoidun bentseenikarbotio-
iinihapon aminoetyyliesterin hydrohalogenidin muodostamiseksi,
jolla on kaava

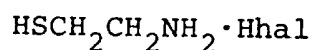


jossa R ja hal tarkoittavat samaa kuin edellä, joka hydrohalo-
genidi sen jälkeen saatetaan reagoimaan vahvan emäksen kanssa
kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, tai

b) substituoitu bentsoehappo, jolla on kaava



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan
aminoetaanitiolin hydrohalogenidin kanssa, jolla on kaava

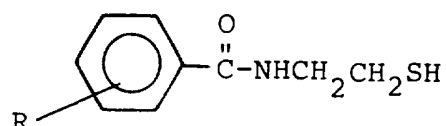


69059

jossa hal on halogeeniatomi, fosforitrihalogenid in läsnäollessa, kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi.

Patentkrav

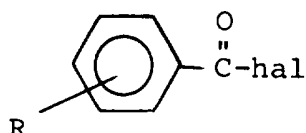
Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva substituerade bensamidoetylmerkaptaner med formeln



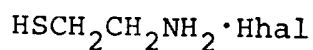
I

vari R är halogen, lägre alkyl eller lägre alkoxi, k ä n n e - t e c k n a t av att

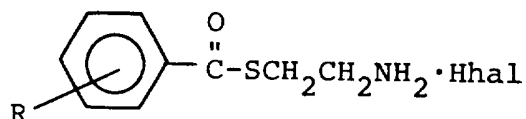
a) en substituerad bensoylhalogenid med formeln



vari R har ovan angiven betydelse och hal är en halogenatom, omsättes med en hydrohalogenid av aminoetantiol med formeln

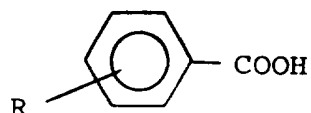


vari hal är en halogenatom, till bildning av en hydrohalogenid av en substituerad bensenkarbotioinsyras aminoetylerster med formeln



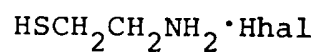
vari R och hal har ovan angiven betydelse, vilken hydrohalogenid därefter omsättes med en stark bas till bildning av en förening med formeln I, eller

b) en substituerad bensoesyra med formeln



69059

vari R har ovan angiven betydelse, omsättes med en hydrohalogenid av aminoetantiol med formeln



vari hal är en halogenatom, i närvaro av fosfortrihalogenid till bildning av en förening med formeln I.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
718 063 (2-3 C 203)(ref. Chemical Abstracts (1955) vol. 49, 6302f).