



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

239440

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 295/18

(22) Přihlášeno 27 06 84
(21) (PV 4938-84)

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 16 04 87

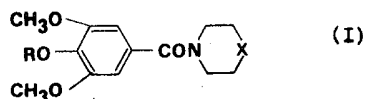
(75)

Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc.; PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
PRAHA; WILDT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

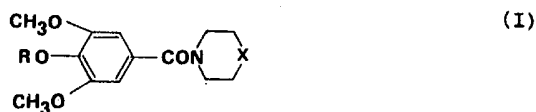
(54) Heterocyklické amidy kyseliny syringové a jejich O-substituční deriváty

Řešení spadá do oboru syntetických léčiv.
Jeho předmětem jsou heterocyklické amidy
kyseliny syringové a jejich O-substituční
deriváty obecného vzorce I,



ve kterém R značí benzyl, atom vodíku nebo 2-dimethylaminoethyl a X značí přímou vazbu, methylenový zbytek CH_2 , atom kyslíku -O- nebo dvojvazný zbytek NCH_3 , jakož i jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami pokud jde o látky basické povahy. Látky vzorce I a jejich soli se vyznačují prakticky použitelnou protikřečovou, hypotenzivní a adrenolytickou účinností. Přicházejí v úvahu jako léčiva proti epilepsii a vysokému krevnímu tlaku.

Vynález se týká heterocyklických amidů kyseliny syringové a jejich O-substitučních derivátů obecného vzorce I,



ve kterém R značí benzyl, atom vodíku nebo 2-dimethylaminoethyl a X značí přímou vazbu, methylenový zbytek CH_2 , atom kyslíku -O- nebo dvoj vazný zbytek NCH_3 , jakož i jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami pokud jde o látky basické povahy.

Literatura (Vargha L. et al.: Biochem. Pharmacol. 11, 639, 1962; Kasztreiner E. et al.: Biochem. Pharmacol. 11, 651, 1962; Kósa L.: Ther. Hung. 21, 96, 1973) popisuje různé 3,4,5-trimethoxybenzamidů jako látky se sedativní a trankvilizační účinností. 4-alkoxy-3,5-dimethoxybenzamidů s vyšším alkylem v alkoxylové skupině byly popsány jako látky s protikřečovou a analgetickou účinností (Holand. pat. přihl. 66/5 460: Vacher J. et al.: Med. Pharmacol. Exptl. 12, 49, 1965), zatím co aminoalkylestery 4-alkoxy-3,5-dimethoxybenzoových kyselin vykazaly vlastnosti spasmolytik papaveranového typu (Kasztreiner E. et al.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 51, 327, 1967).

Nyní bylo zjištěno, že zajímavé a prakticky použitelné farmakodynamické efekty vykazují též dosud nepopsané heterocyklické amidů kyseliny syringové a jejich O-substitučních derivátů, odpovídající obecnému vzorci I, které jsou předmětem tohoto vynálezu. Tyto látky mají signifikantní protikřečovou účinnost vůči pentetrazolu u myši a lze je považovat za potenciální antiepileptika. Některé z nich význačným způsobem snižují krevní tlak normotensních krys a současně blokují presorické působení adrenalinu, takže přicházejí v úvahu jako léčiva snižující patologicky zvýšený krevní tlak, tj. jako antihypertensiva.

Dále uvedené tři látky lze pokládat za typické představitele sloučenin, které jsou předmětem tohoto vynálezu:

1-(4-benzoyloxy-3,5-dimethoxybenzoyl)-4-methylpiperazin byl testován ve formě hydrochloridu. Jeho akutní toxicita na myších při intravenosním podání $\text{LD}_{50} = 125 \text{ mg/kg}$. Toxické příznaky, které se objevují po podání vysokých dávek, jsou zvýšená aktivita a reaktivita myši, která je následována ataxií, třesem a křečemi. Látka má signifikantní protikřečový účinek vůči pentetrazolu v testu na myších: účinná dávka $\text{ED} = 125 \text{ mg/kg}$ orálně.

1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoyl)-4-methylpiperazin byl testován rovněž jako hydrochlorid. Akutní toxicita na myších, $\text{ED}_{50} = 400 \text{ mg/kg}$ i. v. Ve vysokých dávkách je typickým toxickým příznakem hluboký centrální útlum. Pro tuto látku jsou typické hypotensivní a alfa-adrenolytická účinnost. Intravenosní dávky 10 až 80 mg/kg snižují tlak normotensních krys o 10 až 35 % a tento efekt trvá po dobu 2 až 10 minut. Signifikantní alfa-adrenolytický účinek u krys se projevuje v dávce 10 mg/kg i. v. (touto dávkou je presorická odpověď po adrenalinu blokována přibližně na 50 %).

N-/3,5-dimethoxy-4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl/morfolin byl testován ve formě hydrogenoxalátu. Jeho akutní toxicita u myši je vyjádřena hodnotou $\text{LD}_{50} = 115 \text{ mg/kg}$ i. v. Toxickým příznakem vysokých dávek je opět hluboký centrální útlum. Látka má protikřečový účinek vůči pentetrazolu u myši, $\text{ED} = 100 \text{ mg/kg}$ orálně.

Látky vzorce I podle vynálezu lze připravit několika způsoby, přičemž společnou výchozí látkou je 4-benzyl-3,5-dimethoxybenzoylchlorid, jehož příprava byla v literatuře popsána (Holand. pat. přihl. 66/5 460). Tato látka reaguje s přebytnými heterocyklickými aminy (pyrrolidin, piperidin, morfolin, N-methylpiperazin) ve vroucím benzenu za vzniku amidů vzorce I, kde R je benzyl a X je přímá vazba $-CH_2-$, $-O-$ nebo dvojvazný zbytek NCH_3 . Z těchto látek je basický pouze methylpiperazinový derivát, který poskytuje krystalický hydrochlorid. Jinak jsou všechny amidy této podskupiny krystalické.

Při katalytické hydrogenaci právě uvedených látek na paladiu na uhlí za normálních podmínek (teplota místnosti a atmosferický tlak) dochází k debenzylu a produkty jsou amidy volné kyseliny syringové, tj. látky vzorce I, kde R je atom vodíku a X značí totéž jako v předešlém případě. Také tato podskupina amidů jsou látky krystalické a methylpiperazinový derivát je opět basické povahy, takže opět poskytuje krystalický hydrochlorid.

Reakcí právě uvedených amidů kyseliny syringové s hydridem sodným v dimethylformamidu a následujícím působením 2-dimethylaminoethylchloridu lze připravit amidy kyseliny O-(2-dimethylaminoethyl)syringové vzorce I, kde R je 2-dimethylaminoethyl a X značí opět totéž jako u obou předešlých podskupin. Tyto produkty jsou vesměs basické a poskytují krystalické hydrogenoxaláty.

Další podrobnosti způsobů přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu přinášejí příklady, které slouží pro ilustrování možností vynálezu, ale není jejich účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat. Identita všech nových látek v tomto vynálezu popsaných byla zajištěna obvyklými analýzami a spektry.

P ř í k l a d 1

N-(4-benzyl-3,5-dimethoxybenzoyl)pyrrolidin

K míchanému roztoku 30 g pyrrolidinu ve 20 ml benzenu se zvolna přikape suspenze 21,5 g 4-benzyl-3,5-dimethoxybenzoylchloridu (citéváno) ve 100 ml benzenu. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem, sředí se 200 ml benzenu, promyje se vodou, 10% vodným amoniakem a znovu vodou, vysuší se uhlíštětanem draselným a odpaří do sucha. Získá se 19,9 g (83 %) surového produktu tajícího při 114 až 121 °C. Krystalizací z 50% ethanolu se získá analyticky čistý produkt tající při 121,5 až 123,5 °C.

P ř í k l a d 2

N-(4-benzyl-3,5-dimethoxybenzoyl)piperidin

Reakcí 11,0 g 4-benzyl-3,5-dimethoxybenzoylchloridu s 12,7 g piperidinu v 60 ml benzenu, provedenou podobně jako v příkladu 1, se získá 9,5 g (77 %) surového produktu, t. t. 112 až 120 °C. Krystalizací z 90% ethanolu se získá analyticky čistý produkt tající při 121,5 až 122,5 °C.

P ř í k l a d 3

N-(4-benzyl-3,5-dimethoxybenzoyl)morfolin

Podobnou reakcí 11,4 g 4-benzyl-3,5-dimethoxybenzoylchloridu s 10 g morfolinu v 60 ml benzenu jako v příkladu 1 a 2 se získá 8,2 g (66 %) surového produktu s t. t. 110 až 135 °C. Rekrystalizací z ethanolu se získá analyticky čistý produkt tající při 137,5 až 138 °C.

P ř í k l a d 4

1-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxybenzoyl)-4-methylpiperazin

Podobnou reakcí 16,9 g 4-benzyloxy-3,5-dimethoxybenzoylchloridu s 11,0 g 1-methylpiperazinu ve 200 ml benzenu se získá 13,0 g (64 %) surového produktu tajícího při 110 až 116 °C. Rekrystalizací ze směsi benzenu, cyklohexanu a petroletheru se získá analyticky čistá látka tající při 117 až 119 °C. Tato base poskytuje neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru krystalický hydrochlorid, který taje za rozkladu při 231 až 233 °C (ethanol-ether).

P ř í k l a d 5

N-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoyl)pyrrolidin

K roztoku 16,5 g N-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxybenzoyl)pyrrolidinu (příklad 1) ve 450 ml ethanolu se přidá 10 g aktivního uhlí a 2 ml roztoku chloridu paladnatého obsahujícího 0,12 g paladia. Směs se hydrogenuje na třepačce za normálních podmínek (teplota místnosti, atmosferický tlak). Během 1 h se dosáhne teoretické spotřeby vodíku a reakce se zastaví. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 10,7 g (89 %) surového produktu tajícího neostře při 150 až 165 °C. Krystalizace ze 75% vodného ethanolu poskytne analyticky čistou látku tající při 170 až 171,5 °C.

P ř í k l a d 6

N-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoyl)piperidin

N-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxybenzoyl)piperidin (příklad 2) (13,8 g) se hydrogenuje podobně ve 400 ml ethanolu za použití 8 g aktivního uhlí a 8 ml roztoku chloridu paladnatého obsahujícího 0,5 g paladia. Získaný surový produkt se krystaluje ze směsi 25 ml benzenu a 2,5 ml petroletheru: 9,4 g (90 %), t. t. 122 až 129 °C. Další krystalizací z podobné směsi rozpouštědel se získá analyticky čistý produkt tající při 132 až 133,5 °C.

P ř í k l a d 7

N-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoyl)morfolin

N-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxybenzoyl)morfolin (příklad 3) (6,8 g) se hydrogenuje podobně ve 120 ml ethanolu za použití 4,0 g aktivního uhlí a 4 ml roztoku chloridu paladnatého, který obsahuje 0,24 g paladia. Po filtraci se pevná látka na filtru extrahuje 100 ml vroucího ethanolu a spojené filtry se odpaří. Získá se 4,45 g (88 %) surového produktu tajícího při 162 až 164 °C. Krystalizací z ethanolu se získá zcela čistá látka tající při 163,5 až 164,5 °C.

P ř í k l a d 8

1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoyl)-4-methylpiperazin

1-(4-benzyloxy-3,5-dimethoxybenzoyl)-4-methylpiperazin (příklad 4) (4,5 g) se hydrogenuje podobně ve 100 ml ethanolu za použití 2,5 g aktivního uhlí a 2,2 ml roztoku chloridu paladnatého obsahujícího 0,15 g paladia. Filtrát se zčásti odpaří a krystalizací se získá 1,1 g (27 %) hydrochloridu žádané látky, který taje s rozkladem při 249 °C (95 %) ethanol). Chlorovodík, který umožnil přímý vznik hydrochloridu produktu, vznikl zřejmě hydrogenolýsou chloridu paladnatého.

Příklad 9

N-/3,5-dimethoxy-4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl/pyrrolidin

K míchanému roztoku 4,1 g N-(hydroxy-3,5-dimethoxybenzoyl)pyrrolidinu (příklad 5) ve 40 ml dimethylformamidu se při 10 °C přidá 0,43 g 93% hydridu sodného a potom 7,0 g 2-dimethylaminoethylchloridu. Směs se míchá 5 h při teplotě místnosti, ponechá se v klidu přes noc a roztřepe se mezi 40 ml vody a 100 ml benzenu. Benzenová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Zbytek (2,4 g oleje) se převede neutralizací pomocí 1,1 g kyseliny oxalové v 5,5 ml acetonu a přidáním etheru na 2,28 g (38 %) krystalického hydrogenoxalátu tajícího při 131 až 133 °C (aceton).

Příklad 10

N-/3,5-dimethoxy-4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl/piperidin

K roztoku 6,1 g N-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoyl)piperidinu (příklad 6) v 60 ml dimethylformamidu se za míchání při 10 °C přidá 0,6 g 93% hydridu sodného a potom 9,9 g 2-dimethylaminoethylchloridu. Směs se míchá 5 h při 7 až 10 °C, ponechá se v klidu při teplotě místnosti přes noc, zředí se 60 ml vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se zpracuje promytím vodou, vysušením uhlíčitane draselným a odpařením za sníženého tlaku. Získá se 2,8 g surevého base, která se převede na hydrogenexalát podobným způsobem jako v předešlém příkladu. Tato sůl se získá ve výtěžku 2,1 g (22 %) a v čistém stavu taje při 143,5 až 144,5 °C (aceton).

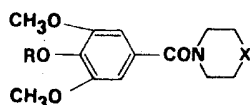
Příklad 11

N-/3,5-dimethoxy-4-(2-dimethylaminoethoxy)benzoyl/morfeolin

Roztek 5,9 g N-(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoyl)merfelinu (příklad 7) v 50 ml dimethylformamidu se míchá a při 5 °C se přidá nejdříve 0,62 g 90% hydridu sodného a potom 8,6 g 2-dimethylaminoethylchloridu. Směs se míchá 6 h při 12 °C, ponechá se v klidu přes noc a potom se míchá ještě 1 h při 65 °C. Po ochlazení se pevná látka odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 80 ml chlořefermu, roztok se promyje vodou a 20 ml 1M-NaOH, vysuší se uhlíčitane draselným a odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek (5,2 g) se převede na hydrogenexalát podobně jako v předešlých příkladech: 4,6 g (50 %), t. t. 141 až 143 °C (aceton-ethanol-ether).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Heterocyklické amidy kyseliny syringové a jejich O-substituční deriváty obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí benzyl, atom vodíku nebo 2-dimethylaminoethyl a X značí přímou vazbu, methylenový zbytek CH_2 , atom kyslíku $-\text{O}-$ nebo dvojitý zbytek NCH_3 , jakož i jejich soli a farmaceuticky nezávadnými kyselinami anorganickými nebo organickými pokud jde o látky basiske povahy.