

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

81682

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07c 91/44

Zgłoszono: 15.11.1971 (P. 151576)

Int. Cl². C07c 91/44

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.05.1976

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Zambon S.p.A., Bresso (Mediolan) Włochy

Sposób wytwarzania nowych pochodnych p-aminofenolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych p-aminofenolu.

Wiadomo, że p-aminofenol jest dobrym środkiem przeciwbólowym. Obecnie otrzymano grupę nowych związków, które są pochodnymi p-aminofenolu, wykazują właściwości przeciwbólowe, przeciwzapalne, i przeciwgorączkowe, lepsze niż sam p-aminofenol, natomiast mają znacznie mniejszą toksyczność.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R i R' mają takie samo lub różne znaczenie i oznaczają H lub COCH₃ polega na tym, że związek o wzorze p-RO-C₆H₄-NH₂, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z N,S-dwuacetylo-L-cysteiną w obecności środka kondensującego, po czym otrzymany produkt o wzorze ogólnym 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R' oznacza grupę COCH₃ poddaje się ewentualnie odacetylowaniu w takich warunkach, aby nastąpiło selektywne odłączenie grupy acetylowej związanej z atomem siarki lub produkt o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza H, a R' oznacza grupę COCH₃, poddaje się ewentualnie acetylowaniu. Jako środek kondensujący, stosuje się pochodne cyjanamidu, korzystnie dwucykloheksylocyjanamid, a reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie takim, jak czterowodorofuran, acetonitryl, octan etylu, w temperaturach poniżej 10°C.

Jeśli w wytwarzanym związku R' = H, wtedy p-hydroksyanilid N,S-dwuacetylo-L-cysteiny lub acetoksyanilid N,S-dwuacetylo-L-cysteiny otrzymany w opisanym powyżej procesie poddaje się hydrolizie w warunkach, w których następuje odłączenie grupy acetylowej związanej z atomem siarki, bez hydrolizy grupy acetylowej, związanej z atomem azotu i ewentualnie z rodnikiem fenolowym. Najkorzystniej hydrolizę prowadzi się za pomocą etylanu sodowego w temperaturze pokojowej w obecności alkoholu etylowego jako rozpuszczalnika.

W sposobie według wynalazku, zamiast poddawać p-acetoksyanilinę bezpośrednio reakcji z N,S-dwuacetylo-L-cysteiną, można ten ostatni związek poddawać reakcji z p-aminofenolem, a następnie acetylować grupę hydroksylową otrzymanego w ten sposób p-hydroksyanilidu N,S-dwuacetylo-L-cysteiny przy użyciu odpowiedniego środka acetylującego. Reakcję acetylowania korzystnie prowadzi się za pomocą chlorku acetylu w pirydynie.

Jak stwierdzono, nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku mają silne właściwości, przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe. Ponadto, wykazują one bardzo małą toksyczność, niższą w niespodziewanym stopniu od substancji wyjściowych. Fakt ten jest szczególnie widoczny w związku z toksycznością oznaczaną na drodze dootrzewnowej.

Dane dotyczące ostrej toksyczności na myszach, oznaczone po upływie okresu obserwacji wynoszącego 72 godziny, zamieszczono w tablicy 1.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą być podawane, jak to widać także z powyższej tabeli, w dowolnej postaci, jak na przykład doustnie, dootrzewnowo lub podskórnie, po zmieszaniu ze znanymi dodatkami, rozcieńczalnikami i nośnikami, zwykle stosowanymi w przemyśle farmaceutycznym.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

P r z y k ł a d I. p-hydroksanilid N,S-dwuacetylo-L-cysteiny. Do ochłodzonej do temperatury 0°C mieszaniny, składającej się z 20,5 g (0,1 M) N,S-dwuacetylo-L-cysteiny, 10,9 g (0,1 M) p-aminofenolu i 200 ml czterowodorofuranu dodaje się roztwór 22,6 g (0,1 M dwucykloheksylocyanamidu w 60 ml czterowodorofuranu utrzymując temperaturę poniżej +5°C.

Po pozostawieniu na noc w temperaturze 0°C odsącza się wytrącony dwucykloheksylomocznik, a otrzymany klarowny roztwór wlewa się do 1500 ml eteru naftowego.

W ten sposób po odsączeniu otrzymuje się 22 g p-hydroksyanilidu N,S-dwuacetylo-L-cysteiny z wydajnością 74%

Produkt, po krystalizacji z alkoholu izopropylowego, ma temperaturę topnienia 161–162°C $[\alpha]_D^{20} = 17,2^\circ$ (c = 3% w CH₃OH);

Analiza w przeliczeniu na C₁₃H₁₆N₂O₄S:

%:	C = 52,69;	H = 5,44;	N = 9,45	S = 10,82
Znaleziono:	52,33	5,46	9,47	10,85

p-hydroksyanilid N,S-dwuacetylo-L-cysteiny można oddzielić z roztworu reakcyjnego przez odsączenie najpierw dwucykloheksylomocznika, następnie odparowanie czterowodorofuranu i w końcu krystalizację pozostałości z alkoholu izopropylowego.

P r z y k ł a d II. p-hydroksyanilid N-acetylo-L-cysteiny

29,6 g (0,1 g) p-hydroksyanilidu N,S-dwuacetylo-L-cysteiny, otrzymanego sposobem opisanym w poprzednim przykładzie I, rozpuszcza się w 29,6 ml 1 N roztworu etylanu sodowego w alkoholu etylowym.

Po 5 minutach w temperaturze pokojowej, roztwór chłodzi się do temperatury 0°C i zakwasza wobec czerwieni Kongo stężonym kwasem solnym.

Wytrącony chlorek sodowy odsącza się, a roztwór odparowuje pod próżnią do sucha. W ten sposób otrzymuje się krystaliczną pozostałość, która po krystalizacji z 50%-owego wodnego roztworu alkoholu waży 17,2 g (wydajność 67%), temperatura topnienia +205–206°C; $[\alpha]_D^{23} = -53^\circ$ (c = 3% w CH₃OH);

Analiza w przeliczeniu na C₁₁H₁₄N₂O₃S:

%:	C = 51,95;	H = 5,55;	N = 11,01	S = 12,61
Znaleziono:	51,69	5,60	10,99	12,60

P r z y k ł a d III. p-acetoksyanilid N,S-dwuacetylo-L-cysteiny

Sposób A – Do roztworu 29,6 g (0,1 M) p-hydroksyanilidu N,S-dwuacetylo-L-cysteiny (otrzymanego według sposobu podanego w przykładzie I) w 100 ml pirydyna dodaje się 8,6 g chlorku acetylu (0,11 M), utrzymując stale temperaturę poniżej 40°C. Po upływie 1 godziny w temperaturze pokojowej roztwór wlewa się do 600 ml mieszaniny wody z lodem; wytrącony produkt odsącza się, przemywa i suszy.

Otrzymuje się 31,4 g p-acetoksyanilidu N,S-dwuacetylo-L-cysteiny z wydajnością 93%.

Produkt, po krystalizacji z alkoholu etylowego, ma temperaturę topnienia 197–198°C. $[\alpha]_D^{20} = -44,3^\circ$ (c = 2% w CHCl₃).

Analiza w przeliczeniu na C₁₅H₁₈N₂O₅S:

%:	C = 53,24;	H = 5,36;	N = 8,27;	S = 9,47
Znaleziono:	53,27;	5,40;	8,40	9,44

Sposób B – Do ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu 20,5 g (0,1 M) N,S-dwuacetylo-L-cysteiny i 15,1 g (0,12) p-acetoksyaniliny w 200 ml czterowodorofuranu, dodano roztwór zawierający 22,6 g (0,11 M) dwucykloheksylocyanamidu w 60 ml czterowodorofuranu, przy czym utrzymywano temperaturę nie przekraczającą +5°C. Po pozostawieniu na noc z mieszaniem w temperaturze 0°C, rozpuszczalnik odparowano pod próżnią i do pozostałości dodano 100 ml dwumetyloformamidu.

Odsączone dwucykloheksylomocznik, a przesączony roztwór wlewa do 300 ml wody. W ten sposób otrzymano p-acetoksyanilid N,S-dwuacetylo-L-cysteiny o własnościach identycznych z własnościami produktu uzyskanego według sposobu A.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych p-amino-fenolu o wzorze ogólnym 1, w którym R i R' mają takie samo lub różne znaczenie oznaczają H lub COCH₃, z namiennym tym, że związek o wzorze

$p\text{-RO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z N,S-dwuacetylo-L-cysteiną w obecności środka kondensującego, po czym otrzymany produkt o wzorze ogólnym 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R' oznacza grupę COCH_3 poddaje się ewentualnie odacetylowaniu w takich warunkach, aby nastąpiło selektywne odłączenie grupy acetylowej związanej z atomem siarki, lub produkt o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza H, a R' oznacza grupę COCH_3 poddaje się ewentualnie acetylowaniu.

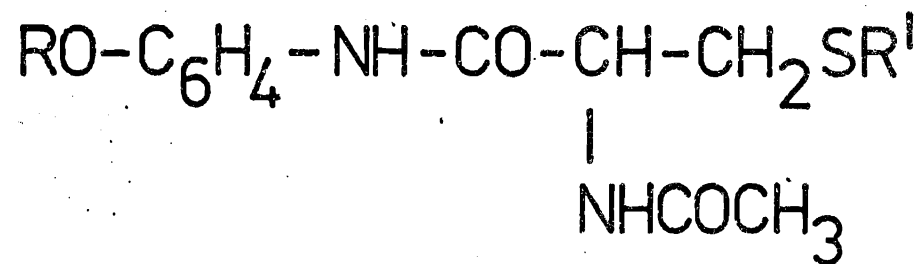
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze $p\text{-RO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ z N,S-dwuacetylo-L-cysteiną prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, w obecności pochodnej cyjanamidu jako środka kondensującego, w temperaturze poniżej 10°C .

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że jako pochodną cyjanamidu stosuje się dwucykloheksylocyjanamid, a jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się rozpuszczalniki takie jak czterowodofuran, acetonitryl, octan etylu.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że grupę acetylową związaną z atomem siarki w związku o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R' oznacza grupę COCH_3 , hydrolizuje się przy użyciu etylanu sodowego, w temperaturze pokojowej, w alkoholu etylowym jako rozpuszczalniku.

Tablica 1

Związek	Doustnie	DL ₅₀	
		dootrzewnowo	Podskórnice
p-aminofenol	$>1 \text{ g/kg}$ $> 9,16 \text{ mM/kg}$	590 mg/kg 5,4 mM/kg	$> 1 \text{ g/kg}$ $>9,16 \text{ mM/kg}$
p-acetyloaminofenol	1280 mg/kg 8,53 mM/kg	640 mg/kg 4,23 mM/kg	
N,N-dwuacetylo-L-cysteina	$> 2 \text{ g/kg}$ $> 9,74 \text{ mM/kg}$	545 mg/kg 2,65 mM/kg	$> 2 \text{ g/kg}$ $> 9,74 \text{ mM/kg}$
p-hydroksyanilid	$>3 \text{ g/kg}$	$>3 \text{ g/kg}$	$>3 \text{ g/kg}$
N,S-dwuacetylo-L-cysteiny	$> 10,12 \text{ mM/kg}$	10,12 mM/kg	$> 10,12 \text{ mM/kg}$



Wzór 1