



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 13

Zgłoszono: 26.V.1965 (P 109 248)

Pierwszeństwo: 18.II.1965 dla zastrz. 1
05.VI.1964 dla zastrz. 2 i 4
(Stany
Zjednoczone
Ameryki)

MKP ~~C-07-c~~

Cozd, 41/00

Opublikowano: 25.VI.1968

UKD

Współtwórcy wynalazku: Henry Cecil Galdwell, William George Groves

Właściciel patentu: Smith Kline et French Laboratories, Filadelfia (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych 1-fenyloakrylanu 3-tropanylu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 1-fenyloakrylanu 3-tropanylu. Związki te działają spazmolitycznie nie wykazując ubocznego efektu mydriatycznego i nie hamują wydzielania śliny, co występuje w przypadku stosowania dotychczas znanych środków spazmolitycznych.

Sposobem według wynalazku wytwarza się pochodne 1-fenyloakrylanu 3-tropanylu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, R_1 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu zawierającym 1—6 atomów węgla — korzystnie rodnik metylowy lub etylowy, niższą grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla — zwłaszcza grupę metoksylową lub etoksylową, atom chlorowca taki jak brom, chlor lub fluor, grupę hydroksylową, nitrową, cyjanową lub trójfluorometylową, zaś R_2 oznacza atom wodoru, rodnik fenyłowy lub fenyłowy podstawiony niższą grupą alkilową lub alkoksylową, atomem chlorowca takim jak brom, chlor lub fluor, grupą hydroksylową, nitrową, cyjanową lub trójfluorometylową, albo grupę turyłową, tienylową lub pirydyłową, z tym że R_1 i R_2 nie mogą równocześnie oznaczać atomu wodoru.

Korzystne właściwości farmakologiczne posiadają związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chlorowca, jak chlor, brom lub fluor lub grupę etoksylową albo metoksylową, a R_2 oznacza atom wodoru lub grupę fenyłową, zwłaszcza zaś związek o wzorze 2.

2

Według wynalazku 1-fenyloakrylany 3-tropanylu o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się na drodze reakcji halogenku lub bezwodnika kwasowego o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 posiadają znaczenie wyżej podane, zaś R_3 oznacza atom chlorowca, jak chlor lub brom, albo grupę — O'— CO—R, w której R oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksylową z tropiną, tiotropiną lub ich solą addycyjną z kwasem.

W sposobie według wynalazku stosuje się łatwo dostępne materiały wyjściowe i uzyskuje produkt z doskonałą wydajnością. Związki stosowane jako substraty można wytworzyć według znanych i opisanych w literaturze metod otrzymywania podobnych związków.

Tak na przykład pochodną kwasu 1-fenyloakrylowego, podstawionego w położeniu 2 wytwarza się poddając odpowiednio podstawiony kwas fenylooctowy reakcji z aromatycznym aldehydem w środowisku rozpuszczalnika organicznego, jak bezwodnik octowy, stosując jako katalizator aminę trzeciorzędową, jak na przykład trójetyloaminę, pirydynę lub N,N'-dwumetyloanilinę i ogrzewając następnie mieszaninę reakcyjną.

W celu otrzymania halogenku kwasowego, kwas poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu, bromkiem tionylu, trójchlorkiem fosforu lub trójbromkiem fosforu. Bezwodnik kwasowy można otrzymać na drodze reakcji wolnego kwasu z zasadą trzeciorzędową taką jak trójetyloamina i chlorowcomrów-

czaniem niższego alkilu. Bezwodnik kwasowy można również otrzymać przez poddanie soli metalu alkalicznego podstawionego kwasu akrylowego reakcji z halogenkiem niższego alkanolu, na przykład chlorkiem acetylu.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można przeprowadzić w nietoksyczne, przydatne pod względem farmakologicznym sole addycyjne z kwasami organicznymi i nieorganicznymi. Sole te otrzymuje się łatwo według znanych metod. Zasadę poddaje się reakcji albo ze stechiometryczną ilością kwasu organicznego lub nieorganicznego w rozpuszczalniku mieszącym się z wodą, takim jak aceton lub etanol, po czym sól wyodrębnia się przez stężenie i chłodzenie, albo z nadmiarem kwasu w rozpuszczalniku niemieszącym się z wodą, jak eter etylowy lub chloroform, przy czym powstała sól oddziela się bezpośrednio.

Przykładem soli organicznych są sole z kwasami: maleinowym, fumarowym, benzoowym, askorbinowym, bursztynowym, bismetylenosalicylowym, metanosulfonowym, etanodwusulfonowym, octowym, propionowym, winowym, salicylowym, cytrynowym, glikonowym, mlekowym, jabłkowym, migdałowym, cynamonowym, cytrakonowym, asparaginowym, stearynowym, palmitynowym, itakonowym, glikolowym, p-aminobenzoowym, glutaminowym, benzenosulfonowym i teofilinooctowym, jak również z 8-chlorowocoteofilinami, na przykład 8-chloroteofiliną i 8-bromoteofiliną. Jako kwasy nieorganiczne stosuje się na przykład kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, amidosulfonowy, fosforowy i azotowy. Sole te można otrzymywać również klasyczną metodą podwójnej wymiany odpowiednich soli.

Ponadto spośród soli nietoksyczne są czwartorzędowe sole amoniowe podanych wyżej zasad powstałe przez przyłączenie odpowiednich pod względem farmakologicznym niższych estrów alkilowych lub aralkilowych kwasów, na przykład siarkowego, chlorowcowodorowego i arylosulfonowego. Sole te otrzymuje się działając na roztwór zasady w odpowiednim rozpuszczalniku, jak chloroform, aceton, benzen, toluen lub eter, nadmiarem organicznego estru kwasu siarkowego, chlorowcowodorowego lub arylosulfonowego.

Reakcję tę przeprowadza się korzystnie w temperaturze od około 25°C do około 115°C. Przykładami takich reaktywnych estrów są halogenki niższych alkilów o najwyżej 8 atomach węgla, takie jak chlorek metylu, bromek metylu, jodek metylu, chlorek etylu, bromek propylu, chlorek butylu, chlorek izobutylu, bromohydryna glikolu etylenowego, chlorohydryna glikolu etylenowego, bromek allylu, bromek metallylu, bromek krotylu, chlorek benzylu, bromek benzylu, chlorek naftylo-metylu, bromek 2-fenyletylu, siarczan metylu, siarczan etylu, benzenosulfonian metylu i toluenosulfonian etylu.

Opisane powyżej metody dają najkorzystniejsze wyniki, lecz można stosować również i odmiany tego postępowania.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować do wytwarzania preparatów farmaceutycznych. W tym celu łączy się je z nośni-

kiem, nadaje postać farmaceutycznej jednostki dozowniczey, jak na przykład kapsułki, tabletki lub zawiesiny i podaje pacjentowi wewnętrznie, zwykle doustnie, w takich dziennych dawkach aby wywołać skutek spazmolityczny lecz nie toksyczny. Ilość środka leczniczego w jednostce dozowniczey może wynosić od około 2,0 mg do około 100 mg. Doza dzienna mieści się w zakresie od około 2,0 mg do około 400 mg.

Aktywność spazmolityczna związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest, jak można sądzić związana z rdzeniem 1-fenylakrylanu 3-tropanylu. Stwierdzono, że podstawianie w podstawniku arylowym znajdującym się w pozycji 2 łańcucha akrylowego, nie wpływa w sposób jakościowy na aktywność związku i może zmieniać się w szerokim zakresie. Natomiast podstawianie zwłaszcza w pozycji para w pierścieniu fenylo-wym znajdującym się w pozycji 1, daje związki bardzo aktywne lecz o działaniu specyficznym jak o tym świadczą wybrane grupy związków opisanych wyżej. Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do mieszaniny składającej się z 58,4 g kwasu p-metoksyfenylooctowego, 35,8 ml benzaldehydu i 48,8 ml trójetylaminy dodaje się, stosując chłodzenie, 132,8 ml bezwodnika octowego, miesza przez około 1/2 godziny i następnie ogrzewa na łaźni olejowej w temperaturze 70°C. Z kolei w ciągu 1/2 godziny temperaturę podnosi się do 100°C i kontynuuje ogrzewanie przez około 5 godzin.

Otrzymany roztwór ochładza się i zakwasza stężonym kwasem solnym, po czym surowy kwas odsacza się, suszy i przekrystalizowuje z alkoholu. Otrzymuje się stały kwas 1-p-metoksyfenylo-2-fenylakrylowy o barwie żółto-białej i temperaturze topnienia 152 — 154°C.

Mieszaninę 43,8 g kwasu 1-p-metoksyfenylo-2-fenylakrylowego, 70 ml suchego benzenu i 30 ml chlorku tionylu łagodnie ogrzewa się aż do chwili otrzymania przezroczystego roztworu. Roztwór ten ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez okres około 1 godziny, po czym pod obniżonym ciśnieniem usuwa się nadmiar chlorku tionylu i benzen otrzymując jako pozostałość surowy chlorek wyściłowego kwasu. Następnie roztwór przemycza się trzema oddzielnymi porcjami suchego benzenu. Do otrzymanego oleistego chlorku kwasowego dodaje się 34,3 g bromowodoru tropiny i mieszaninę reakcyjną oziębia.

Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 25 ml suchej pirydyny, miesza w temperaturze pokojowej i przez 1 godzinę w temperaturze 60 — 70°C. W trakcie tego procesu dodaje się jeszcze 10 ml suchej pirydyny, przy czym mieszanina reakcyjna ulega zestaleniu. Z kolei dodaje się 100 ml wody, otrzymany roztwór ogrzewa i traktuje węglem drzewnym lub zwierzęcym, po czym roztwór alkaliczuje się i poddaje ekstrakcji eterem. Wyciąg eterowy osusza się i kilkoma porcjami benzenu usuwa zeń pirydynę. Po oddestylowaniu benzenu otrzymuje się oleisty 1-p-metoksyfenylo-2-fenylakrylan 3-tropanylu.

Eterowy roztwór wolnej zasady zadaje się chłorowodorem otrzymując z wydajnością 50% jej

chlorowodorek w postaci białego ciała stałego o temperaturze topnienia 263,5—264,5°C.

Postępując w podobny sposób, lecz przy użyciu 58,4 g kwasu m-metoksyfenylooctowego jako materiału wyjściowego, otrzymuje się 1-m-metoksyfenylo-2-fenyloakrylan 3-tropanylu.

Zasadę, 1-p-metoksyfenylo-2-fenyloakrylan 3-tropanylu można otrzymać również w ten sposób, że do 43,8 g kwasu 1-p-metoksy-2-fenyloakrylowego w 500 ml chlorku metylenu dodaje się, stosując mieszanie, 24 ml trójetyloaminy. Następnie, przy jednoczesnym chłodzeniu i mieszaniu, dodaje się powoli 18 ml chloromrówczanu etylu i kontynuuje mieszanie przez dalsze $\frac{1}{2}$ godziny, po czym do mieszanego bezwodnika dodaje się powoli 24,2 g tropiny w 30 ml chlorku metylenu. Po usunięciu z kąpieli lodowej mieszaninę reakcyjną miesza się przez okres 5 godzin. Warstwę organiczną przemywa się wodą i osusza siarczanem magnezowym.

Chlorowodorek otrzymuje się przez ogrzewanie eterowego roztworu wolnej zasady z chlorowodem. Temperatura topnienia otrzymanego związku 263,5—264,5°C.

Przykład II. Postępując jak opisano w przykładzie I i używając jako substraty stosownie podstawiony chlorek lub bezwodnik kwasu 1-fenyloakrylowego otrzymuje się następujące związki:

Chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-2-fenyloakrylanu 3-tropanylu z wydajnością 60%; temperatura topnienia 254—255°C.

Chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-2-(2-tienylo)akrylanu 3-tropanylu z wydajnością 62%; temperatura topnienia 270—271,5°C.

Chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-2-(2-furylo)akrylanu 3-tropanylu z wydajnością 35%; temperatura topnienia 244—244,5°C.

Chlorowodorek 1-p-etylofenylo-2-fenyloakrylanu 3-tropanylu z wydajnością 41%; temperatura topnienia 245—246°C.

Chlorowodorek 1-p-trójfluorometylofenylo-2-fenyloakrylanu 3-tropanylu z wydajnością 52%; temperatura topnienia 262—263°C.

Chlorowodorek 1-p-nitrofenylo-2-fenyloakrylanu 3-tropanylu z wydajnością 49%; temperatura topnienia 255—256,5°C.

Chlorowodorek 1-p-chlorofenyloakrylanu 3-tropanylu z wydajnością 20%; temperatura topnienia 257—258°C.

W wyniku reakcji wolnej zasady, 1-p-metoksyfenylo-2-fenyloakrylanu 3-tropanylu, otrzymanej w przykładzie II, z jodkiem metylu w acetonie otrzymuje się z wydajnością 74% czwartorzędowy metylójodek o temperaturze topnienia 275—276°C.

Chlorowodorek 1-p-metoksyfenyloakrylanu 3-tropanylu z wydajnością 10%; temperatura topnienia 77,5—78°C.

Chlorowodorek 1-p-chlorofenylo-2-p-metoksyfenyloakrylanu 3-tropanylu z wydajnością 29%; temperatura topnienia 244,5—245,5°C.

5 Chlorowodorek 1-p-metoksyfenylo-2-p-chlorofenyloakrylanu 3-tropanylu z wydajnością 55%; temperatura topnienia 279—280°C.

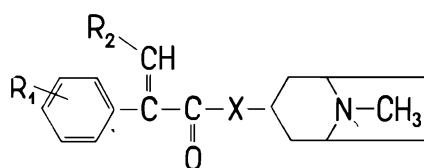
10 Chlorowodorek 1-p-metoksyfenylo-2-p-metoksyfenyloakrylan 3-tropanylu z wydajnością 56%; temperatura topnienia 241,5—242,5°C.

Chlorowodorek 1-0-metoksyfenylo-2-fenyloakrylanu 3-tropanylu z wydajnością 28%; temperatura topnienia 219—220°C.

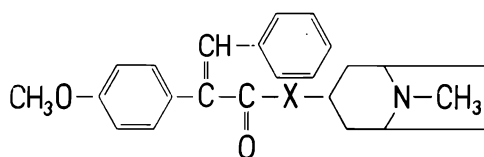
15 Sól hydroksybenzoilobenzoesowa 1-p-chlorofenylo-2-(2-pirydylo)akrylanu 3-tropanylu z wydajnością 26%; temperatura topnienia 202,5—203,5°C.

Zastrzeżenia patentowe

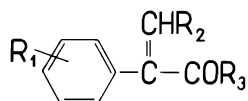
- 20 1. Sposób wytwarzania pochodnych 1-fenyloakrylanu 3-tropanylu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom tlenu lub siarki, R₁ oznacza atom chlorowca, jak brom, chlor lub fluor, niższą grupę alkoksylową lub alkilową, grupę hydroksylową, nitrową, cyjanową lub trójfluorometylową, zaś R₂ oznacza atom wodoru, rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową lub alkoksylową, atomem chlorowca takim jak brom, chlor lub fluor, grupą
 - 25 hydroksylową, nitrową, cyjanową lub trójfluorometylową, albo grupę furylową, tienylo-
wą lub pirydylową, **znamienny tym**, że halo-
genek lub bezwodnik kwasowy o wzorze 3,
w którym R₁ i R₂ posiadają znaczenie wyżej
30 podane, zaś R₃ oznacza atom chlorowca jak,
chlor lub brom, albo grupę -O-CO-R, w której
R oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksyl-
ową, poddaje się reakcji z tropiną, tiotropiną
35 lub ich solami addycyjnymi z kwasem, po
czym otrzymane związki o wzorze 1 ewentual-
nie przeprowadza się w sole addycyjne z kwa-
sami.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
 - 40 reakcję prowadzi się w obecności aminy trze-
ciorzędowej.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
 - 45 reakcji z tropiną tiotropiną lub ich solami pod-
daje się chlorek kwasu 1-p-metoksyfenylo-2-fe-
nyloakrylowego.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
 - 50 reakcji z tropiną, tiotropiną lub ich solami pod-
daje się chlorek kwasu 1-p-chlorofenyloakrylo-
wego.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
 - 55 reakcji z tropiną, tiotropiną lub ich solami
poddaje się chlorek kwasu 1-p-chlorofenylo-2-
fenyloakrylowego.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3