

COZU 11/11/06



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45551

Kl. 12 o, 23/03

Centre National de la Recherche Scientifique
Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych sulfonów p-chlorowcofenyloetylowych

Patent trwa od dnia 14 kwietnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 15 kwietnia 1959 r. (Francja).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych sulfonów p-chlorowcofenyloetylowych o ogólnym wzorze $X-C_6H_4SO_2C_2H_5$, w którym X oznacza atom chlorowca, którego ciężar cząsteczkowy nie przekracza liczby 80. Sposób ten polega na estryfikowaniu kwasu p-chlorowcobenzenosulfonowego za pomocą związku etylowego.

Estryfikację prowadzi się traktując sól metalu alkalicznego kwasu siarczanem etylowym w środowisku wodnym albo jodkiem etylowym w czystym alkoholu.

Aby uzyskać wyjściowe kwasy sulfonowe, przeprowadza się chlorosulfonowanie odpowiednich jednochlorowco benzenów, a następnie redukuje uzyskane sulfochloronki, np. za pomocą siarczyny sodowej. Można też prowadzić proces przez przyłączenie cząsteczki kwasu siarkowego do cząsteczki chlorowcobenzenu w dwusiarczku węgla nasyconym kwasem chlorowodorowym w obecności chlorku glinowego.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Zawiesinę chlorku glinowego (140 g) w fluorobenzenie (100 g) chłodzi się do temperatury $+5^{\circ}C$, po czym rozcieńcza dwusiarczkiem węgla (250 cm³). Następnie do zawiesiny wprowadza się strumień chlorowodoru suchego aż do nasycenia. Utrzymując temperaturę do $10^{\circ}C$, wprowadza się powoli bezwodnik siarkowy aż do przekształcenia chlorku glinowego w oleistą masę koloru brązowego, co wymaga 6—7 godzin. Mieszaninę pozostawia się w spokoju w ciągu 12 godzin; warstwa oleista krystalizuje.

Następnie odpędza się dwusiarczek węgla, dodaje wody lodowatej (1 litr) w celu rozłożenia pozostałego związku kompleksowego i dodaje wodnego roztworu ługu sodowego aż do otrzymania roztworu o wysokiej wartości pH.

Utworzoną zawiesinę ogrzewa się w łaźni wodnej w ciągu godziny, przesącza i do prze-

sączu wprowadza bezwodnik węglowy w celu strącenia tlenku glinowego, który odsąca się. Przesącz zagęszcza się do chwili rozpoczęcia krystalizacji p-fluorobenzenosulfonianu sodowego, po czym mieszaninę chłodzi się, odsąca osad i suszy w temperaturze 80° C pod zmniejszonym ciśnieniem (18 mm Hg). Otrzymuje się 160 g suchego produktu.

Sól tę przeprowadza się w zawiesinę w czystym alkoholu etylowym (600 cm³) z dodatkiem jodku etylowego (100 g) i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin, odciąga utworzony fluorek sodowy i odpędza alkohol w próżni. Za pomocą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem (18 mm Hg) otrzymuje się p-fluorofenyloetylosulfon (100 g).

Zamiast prowadzenia destylacji można otrzymać po usunięciu alkoholu pozostałość rozpuścić w wodzie i eterze, wymieszać, jeśli roztwór jest zabarwiony, z wodnym roztworem zawierającym 2% wodorosiarczku sodowego, osuszyć nad siarczanem sodowym warstwą eterową zawierającą sulfon i następnie odpędzić eter.

Temperatura topnienia p-fluorofenyloetylosulfonu wynosi 41° C.

Prowadząc proces w taki sam sposób, lecz wychodząc z chlorobenzenu albo bromobenzenu zamiast z fluorobenzenu otrzymuje się łatwo p-chlorofenyloetylosulfon i p-bromofenyloetylosulfon, których temperatura topnienia wynosi odpowiednio 43° C i 67° C.

Przykład II. Korzystniej wytwarza się p-chlorofenyloetylosulfon i p-bromofenyloetylosulfon, jeśli proces prowadzi się w sposób następujący:

Wkrapla się 112,5 g chlorobenzenu do 300 g chlorohydryny siarkowej. Początkowo hamuje się reakcję przez oziębienie, następnie ogrzewa w ciągu dwóch godzin do temperatury 60° C, po czym produkt wylewa na drobno pośluzony lód, odciąga i wprowadza do roztworu zawierającego 312 g bezwodnego siarczynu sodowego na litr wody. Miesza się za pomocą mieszadła w ciągu dwóch godzin w temperaturze 20° C i utrzymuje się zasadowość za pomocą okresowego dodawania ługu sodowego. Po przesączeniu strąca się przez zakwaszenie kwas p-chlorobenzenosulfonowy (temperatura topnienia = 95° C). Otrzymuje się 100 g kwasu p-chlorobenzenosulfonowego, który zobojętnia się natychmiast przez dodanie sodu i przeprowadza w p-chlorobenzenosulfonian sodowy.

300 g otrzymanej soli sodowej traktuje się 1 kg siarczynu etylowego i silnie się wytrząsa. Dodaje się 30%-go roztworu ługu sodowego z taką szybkością, aby temperatura nie przekroczyła 40° C. Wytrząsa się dalej dopóki sulfon nie wykryje. Ogrzewa się jeszcze pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin, przesącza i rekrystalizuje w wodzie. Wydajność wynosi 260 g p-chlorofenyloetylosulfonu, o temperaturze topnienia 43° C.

Stwierdzono, że sulfony para-chlorowcofenyloetylowe wytworzone sposobem według wynalazku wykazują znaczne działanie na centralny układ nerwowy i są pożyteczne jako środki przeciw chorobom psychicznym, wskazując, poza działaniem depresyjnym, szczególnie działanie antykonwulsyjne, co pozwala na ich stosowanie w leczeniu padaczki. Można je też stosować w leczeniu psychiatrycznym przy zaburzeniach psychicznych.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie sulfonów para-chlorowcofenyloetylowych, których działanie przewyższa działanie sulfonu fenyletylowego bez podstawnika w rdzeniu i jest trwalsze; wzrasta ono w miarę ubywania ciężaru atomowego chlorowca w pozycji para. Związek fluorowy jest w rzeczywistości o wiele skuteczniejszy, a jego toksyczność, jakkolwiek mało różniącą się od toksyczności innych związków chlorowcowych, jest jednakże najsłabsza, dzięki czemu wykazuje on współczynnik terapeutyczny szczególnie korzystny i wyraźnie odróżnia się od tych dwóch drugich.

Poniżej omawiane są bardziej szczegółowo doświadczenia dokonywane za pomocą związku fluorowego, stosowanego w zawieszynie w mieszaninie wody (70%) i „Tween 80” (20%) (czynnika zwilżającego, niejonowego).

Ostrą toksyczność zbadano na myszy, które wprowadzono lek dożylnie, doustnie i do otrzewnowo oraz na króliku (dożylnie), toksyczność chroniczną na szczurze (doustnie) z ustaleniem, w tym ostatnim przypadku, krzywej ciężaru z badaniem składu krwi (krwinek czerwonych, hemoglobiny, białych ciałek krwi) przed i po zbadaniu toksyczności chronicznej, z badaniem anatomiczno-patologicznym zwierząt, które padły i które zostały zabite.

Ostra toksyczność, DL 50 wystąpiła przy 320 ± 12 mg na kg zwierzęcia (mysz: dożylnie).

Badanie farmakologiczne działania przeciwnowotworowego przeprowadzono mierząc ochro-

ne, jaką substancja daje szczurom, poddanym wstrząsowi elektrycznemu trwającemu jedną sekundę (prąd o przebiegu prostokątnym, częstotliwość 80 impulsów na sekundę czyli o okresach trwania wynoszących 12,5 milisekundy, natężeniu 30 m A); prąd stosowano za pomocą elektrod gardłowych i potylicowych, co umożliwiała uzyskanie maksymalnego ataku tonicznego z wyprostowaniem tylnych łap. Starano się zapewnić nie tylko zniesienie ekstensywnej fazy, tonicznej, lecz również całkowite usunięcie wszelkich objawów konwulsyjnych (zwierzę reagowało przy przepływie prądu tylko wstrząśnięciem i pozostawało wyprostowane na łapach). Doświadczenie to jest szczególnie ostre.

Całkowite zniesienie ataku konwulsyjnego u szczura (średnio sto doświadczeń) zapewniło przez zastosowanie 75 mg związku fluorowego na kg zwierzęcia, przy czym odpowiedni czas ochrony trwał dwie i pół godziny, przy dawce 150 mg na kg zwierzęcia czas ten przekraczał sześć godzin.

Badanie zdolności przeciwkonwulsyjnej przeprowadzano także za pomocą prób chemicznych (atak za pomocą kardiazolu u królika, atak za pomocą kardiazolu u myszy i atak za pomocą strychniny u myszy).

Dokonano doświadczeń odnośnie centralnego działania depresyjnego (działania na zachowanie się zwierząt normalnych, działania na zachowanie się zwierząt doprowadzonych do stanu ciągłego podniecenia za pomocą kilku zastrzyków iminodwupropionitrylu, wzmożenia senności), jak również odnośnie działania na krążenie, oddychanie i na autonomiczny układ nerwowy.

Dokonano porównania właściwości przeciwkonwulsyjnych (zniesienie fazy tonicznej podczas ataków elektrycznie wywołanych u szczura i zniesienie ataku kardiazolowego u myszy) między związkiem fluorowym, otrzymanym sposobem według wynalazku, i licznymi znanymi lekami przeciwepileptycznymi (Phénobarbital czyli fenyloetylomalonolomocznik, Phénytoïne czyli 5,5-dwufenylohydantoina, Phénacétamid czyli fenyloacetylomocznik, Primaclone czyli 5-fenylo-5-etyloheksahydropirymidyno-4,6-dion, Triméthadione czyli 3,5,5-trójmetyloksazolidyno-2,4-dion oraz Sinforyl czyli p-chlorofenylo-metylobutanodiol). Wynikało z tego, że w stosunku do toksyczności tego samego rzędu wielkości co toksyczność większości znanych środków przeciwepileptycznych, nowy

związek fluorowy wykazał wyższość (dzięki swej wielowartościowości w stosunku do ataków wywołanych drogą elektryczną i drogą chemiczną) nad niektórymi środkami przeciwepileptycznymi, które są skuteczne jedynie w stosunku do jednej próby.

Wreszcie działanie uspokajające nowego związku fluorowego porównano, przez badanie podniecenia obracającej się myszy, z tymże działaniem obecnie stosowanych głównych leków uspokajających lub psycholeptycznych (rezerpina, chlorpromazyna czyli chlorowoderek 3-γ-chloro-10-dwumetyloaminopropylfenotiazyny, hydroxyzyna czyli chlorowoderek p-chloro-1-benzhydrylo- (2'-hydroksyetoksy)-2-etylodwuetylenodwuaminy, procalmadiol czyli dwukarbaminian 2-metylo-2-n-propylopropan-1,3-diolu i karbaminian 3-metylo-1-pentyn-3-olu. Związek otrzymany sposobem według wynalazku okazał się aktywnym w mniejszych dawkach niż te dwa ostatnie związki z którymi był porównywany.

Dotychczas przeprowadzone badanie kliniczne było korzystne, zwłaszcza wobec epileptyków i w stanach lękowych lub w stanach podniecenia, wykazujących zaburzenia usposobienia. Związek fluorowy podawano doustnie w pastylkach dawkowanych po 100 mg substancji aktywnej, po 2—5 pastylek dziennie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych sulfonów p-chlorowcofenyloetylowych o wzorze ogólnym $X - C_6H_4SO_2C_2H_5$, w którym X oznacza atom chlorowca, którego ciężar cząsteczkowy nie przekracza liczby 80, zamienny tym, że kwas p-chlorowcobenzénosulfonowy albo jego sól estryfikuje się za pomocą związku etylowego.
2. Sposób według zastrz. 1, zamienny tym, że stosuje się sól metalu alkalicznego kwasu, którą traktuje się siarczanem etylowym w środowisku wodnym.
3. Sposób według zastrz. 1, zamienny tym, że stosuje się sól metalu alkalicznego kwasu, którą traktuje się jodkiem etylowym w czystym alkoholu, np. w etanolu.

Centre National
de la Recherche Scientifique
Zastępca: mgr inż. Bolesław L. Grochowski
rzecznik patentowy