

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45550

Kl. 12 q, 6/02

Centre National de la Recherche Scientifique

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych aminoestrów

Patent trwa od dnia 14 kwietnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 30 grudnia 1959 r. (Francja).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych aminoestrów o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom tlenu albo siarki, A oznacza dwuwartościowy rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub rodniki jednowartościowe, takie same lub różne, alifatyczne, aromatyczne lub heterocykliczne, nasycone lub nienasycone albo rodnik dwuwartościowy mogący zawierać heteroatom lub wreszcie rodnik jednowartościowy albo atom wodoru i rodnik dwuwartościowy tworzący pierścień z rodnikiem A. Aminoestry te są pochodnymi kwasów, o wzorze $R-CO-OH$, w którym R oznacza rodnik określający kwasy, które to kwasy oraz ich pochodne są regulatorami wzrostu roślin.

Sposób wytwarzania aminoestrów polega zasadniczo na wprowadzeniu w reakcję w środowisku organicznym bezwodnym cząsteczki halogenku kwasu o wyżej podanym wzorze z jed-

ną lub dwoma cząsteczkami aminoalkoholu lub aminotiolu, o właściwościach związku posiadającego funkcję aminy, najkorzystniej trzeciorzędowej. Proces prowadzi się najkorzystniej w obecności czynnika wiążącego utworzony kwas chlorowcowodorowy, przy czym korzystnie jest stosować jako czynnik wiążący nadmiar aminoalkoholu, z którego wytwarza się ester.

Rodnikiem A może być np. $-CH_2-CH_2-$, albo $-CH_2-CH_2-CH_2-$, albo $-(CH_2)_n-$ $-CH(CH_3)-$ itd. R' i R'' mogą oznaczać np. rodnik metylowy, etylowy, beta-hydroksyetylowy, beta-chlorowcoetylowy, beta-cyanoetylowy, propylowy, izo-propylowy, allylowy, benzylowy albo też jeden z rodników o wzorze:

$-(CH_2)_n-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$
 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$
 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$
 $-CH_2-$ itd.

R' i R'' mogą także oznaczać rodnik jedno-wartościowy albo wodór i rodnik dwuwartościowy tworzący pierścień z rodnikiem — A —, jak w związkach o wzorze 2.

Gdy proces prowadzi się za pomocą dwóch, cząsteczek aminoalkoholu albo aminotiolu, wytwarza się równocześnie z estrem, lub ti-estrem aminowym (wolnym i już nie w postaci chlorowodoru) chlorowodorek aminoalkoholu albo aminotiolu, który oddziela się od środowiska organicznego w celu wyosobnienia następnie estru.

W celu bezpośredniego otrzymania soli, zwłaszcza chlorowodorów, nowych zasadowych aminoestrów, ogrzewa się w bezwodnym środowisku organicznym, kwas $R - CO - OH$ z chlorowcowaną aminą o wzorze 3, odpowiadającą wspomnianemu aminoalkoholowi o wzorze 4, przy czym R' i R'' mają wyżej podane znaczenie.

Sposób ten jest szczególnie korzystny, gdy wytwarzanie chlorku kwasu $R - CO - Cl$ jest, jeżeli nie niemożliwe, to przynajmniej trudne, jak w przypadku kwasu beta-indoliloctowego.

Sposób według wynalazku umożliwia również otrzymywanie soli wyżej wymienionych aminoestrów, zwłaszcza estrów beta-dwumetyloaminoetylowych, za pomocą kwasów farmaceutycznie dopuszczalnych, np. kwasu chlorowodorowego, azotowego, siarkowego, octowego, izomasłowego, dwumetylooctowego, szczawiowego, bursztynowego, fumarowego, maleinowego, cytrynowego, mlekowego, winowego, etanodwusulfonowego, fenylopropionowego, fenylobutylooctowego, p-acetoamidobenzenowego, askorbinowego, nikotynowego oraz czwartorzędowych soli amoniowych przez działanie na N, N' dwupodstawione estry — halogenkiem alkilowym, np. jodkiem metylowym albo chlorkiem benzylowym.

Te sole addycyjne kwasów lub halogenków alkilu można wytwarzać przez działanie w równych ilościach odpowiednim kwasem lub halogenkiem organicznym na ester.

Sposób według wynalazku dotyczy w szczególności wytwarzania estrów kwasów takich jak kwas fenoksyoctowy i ich pochodnych z podstawienia w rdzeniu, zwłaszcza kwasów para-chlorofenoksyoctowego i para-fluorofenoksyoctowego, kwasu metylo-2-chloro-4-fenoksyoctowego i kwasu dwuchloro-2,4-fenoksyoctowego, jak również kwasu alfa-naftoiloctowego, kwasu alfa- i beta-naftoiloctowego,

kwasu beta-indoliloctowego i odpowiednich kwasów fosfonowych i fosfinowych i soli tych estrów.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe związki posiadają właściwości podniecające centralny układ nerwowy. Spośród tych związków ester beta-dwumetyloaminoetylowy kwasu p-chlorofenoksyoctowego wyróżnia się szczególnie jako środek podniecający psychicznie i zapobiegający zmęczeniu, o działaniu wzmacniającym nerwy, jak to dowiodły doświadczenia farmakologiczne i liczne próby kliniczne, przeprowadzone za pomocą chlorowodoru. Stwierdzono, że związek ten wywiera działanie raczej progresywne, nie wywołując skutku natychmiastowego, przy czym osiąga się wyniki korzystniejsze przy podawaniu dawek powtarzalnych.

Chlorowodorek estru beta-dwumetyloaminoetylowego kwasu p-chlorofenoksyoctowego stanowi biały proszek, bardzo łatwo rozpuszczalny w wodzie, którego wodne roztwory wykazują wartość $pH = 3,3 - 3,4$.

Badanie farmakologiczne tego związku obejmowało badanie toksyczności (ostra toksyczność u myszy po podawaniu dożylnym, doustnym i do otrzewnej; ostra toksyczność u królika po podawaniu dożylnym; chroniczna toksyczność u szczura po podawaniu za pomocą sondy żołądkowej, z ustaleniem krzywej wagowej, badaniem krwi i badaniem anatomiczno-patologicznym), badanie działania pod względem podniecenia nerwowego (konwulsje u ryby, spontaniczne podniecenie, aktywności, u myszy, obniżenie progu ataków konwulsji wywołanych przez metrazol u myszy i wzmoczenie centralnej czynności adrenaliny u królika) oraz badanie działania przeciw zmęczeniu (próba forsownego pływania u myszy).

W badaniach klinicznych, chlorowodorek estru beta-dwumetyloaminoetylowego kwasu p-chlorofenoksyoctowego podawano do ustnie w tabletkach po 100 mg substancji czynnej; dawka dzienna, przy dawce jednostkowej 100 mg, wynosiła w sumie 100—400 mg.

Próby porównawcze wykazały znaczną wyższość, zarówno pod względem intensywności jak i trwałości działania, nad p-acetoamidobenzoanem beta-dwumetyloaminoetylowym, poprzednio proponowanym jako środek podniecający psychicznie; w stosunku do efedryny, chlorowodorek estru beta-dwumetyloaminoetylowego kwasu p-chlorofenoksyoctowego okazał się nie tylko bardziej aktywny, ale nie wywo-

lywał też szkodliwych objawów ubocznych takich jak nadciśnienie, przyspieszenie czynności serca itd., występujących w przypadku stosowania efedryny.

W przypadkach senności napadowej, w których dwumetyloaminoetanoli okazał się całkowicie nieskuteczny i w których można było stosować tylko silne dawki efedryny, pociągającej za sobą przykre skutki, pacjenci zostali uwolnieni od chorobliwej senności przyjmując codziennie trzy dawki chlorowodoru estru beta-dwumetyloaminoetylowego kwasu p-chlorofenoksyoctowego.

Związek ten można też podawać poza jelitowo, w szczególności w postaci iniekcji dożylnych lub domięśniowych jako 5–10%-owy wodny roztwór.

Doświadczenia kliniczne dokonywane z nowymi związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku dały interesujące wyniki terapeutyczne w dziedzinie neuropsychiatrii, neurochirurgii i leczeniu ran, a także w medycynie ogólnej, gdy stosowano je w przypadku estru dwumetyloaminoetylowego kwasu para-chlorofenoksyoctowego, w postaci tabletek o dawce 100 mg (3–6 tabletek, nawet do 10 tabletek na dzień), lub czopków zawierających po 200 mg (3–3 na dzień), bądź liofilizowanych ampulek po 210 mg do iniekcji dożylnych lub domięśniowych (1–3 ampulek na dzień) albo do transfuzji, przy czym transfuzja polega na przemyciu organu przy pomocy wstrzykiwań osocza w jego główną arterię.

Poniżej podane kilka przykładów wykonywania sposobu według wynalazku.

Przykład I. Gramocząsteczkę chlorku kwasu para-chlorofenoksyoctowego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny w suchym benzenie z dwoma gramocząsteczkami N-hydroksyetylopiperydyny. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną przesączano w celu oddzielenia utworzonego chlorowodoru hydroksyetylopiperydyny. Przesącz przemywano kilka razy wodą, w celu usunięcia śladów nie przereagowanego aminoalkoholu. Benzen oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem (15–25 mm Hg) i zebrano ester.

W celu przemiany tego estru na chlorowodorek, rozpuszczono go w bezwodnej mieszaninie eteru i acetonu, i strącono sól za pomocą strumienia suchego kwasu chlorowodorowego. Po rekrytalizacji w bezwodnej mieszaninie eteru i izopropanolu, chlorowodorek para-chlorofenoksyoctanu beta-etylopiperydyny posiadał

temperaturę topnienia wynoszącą 146°C, oznaczenia w bloku Maquenne'a. Temperatury w bloku Maquenne'a tego rodzaju związków są częstokroć mało wyraźne, ponieważ sole te są hygroskopijne i atakują powierzchnię metalową bloku.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I, wytworzono chlorowodorek estru para-chlorofenoksyoctowego N-hydroksy-etylomorfoliny. Po rekrytalizacji w bezwodnej mieszaninie acetonu i eteru, temperatura topnienia produktu wynosiła 160°C.

Przykład III. Postępując jak w poprzednich przykładach wytworzono chlorowodorek para-chlorofenoksyoctanu beta-dwubenzylaminoetylu, wychodząc z dwubenzylaminoetanoli. Otrzymany produkt oczyszczono przez rekrytalizację w czystym alkoholu etylowym; temperatura topnienia 118°C.

Przykład IV. Jedną gramocząsteczkę chlorku kwasu metylo-2-chloro-4-fenoksyoctowego (otrzymanego przez działanie nadmiarem chlorku tionylu na kwas) traktowano, jak w poprzednich przykładach, dwoma gramocząsteczkami N-hydroksyetylopiperydyny. Uzyskano chlorowodorek estru piperydinoetylowego kwasu metylo-2-chloro-4-fenoksyoctowego, który oczyszczono za pomocą rekrytalizacji w bezwodnej mieszaninie acetonu i eteru, przy czym temperatura topnienia wynosiła 121°C.

Przykład V. Postępując jak wyżej, wytworzono chlorowodorek metylo-2-chloro-4-fenoksyoctanu beta-dwumetyloaminoetylowego, wychodząc z dwumetyloaminoetanoli. Otrzymany produkt oczyszczono za pomocą rekrytalizacji w alkoholu izopropylowym; temperatura topnienia 148°C. Dla estru dwumetyloaminoetylowego tego samego kwasu temperatura topnienia jest niższa i wynosi około 118°C.

Przykład VI. Jedną gramocząsteczkę kwasu para-chloro-fenoksyoctowego rozpuszczoną w bezwodnym alkoholu izopropylowym, traktowano jedną gramocząsteczką dwumetyloamino-1-chloro-3-propanu, również rozpuszczoną w bezwodnym alkoholu izopropylowym. Utworzoną mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą w ciągu dwóch godzin. Następnie ochłodzono ją i za pomocą bezwodnego eteru strącono chlorowodorek estru dwumetyloamino-3-propylowego kwasu para-chlorofenoksyoctowego; oczyszczono za pomocą rekrytalizacji w bezwodnym

alkoholu izopropylowym; temperatura topnienia wynosiła 105° C.

Przykład VII. Jako produkt wyjściowy zastosowano roztwór chlorku kwasu p-chlorofenoksyoctowego (sporządzonego np. przez reakcję jednej cząsteczki kwasu z dwoma cząsteczkami chlorku tionylu na gorąco) w trzykrotnej objętości bezwodnego benzenu; do wytworzonego roztworu dodano beta-dwumetyloaminoetanolu w ilości dwóch cząsteczek na cząsteczkę chlorku, mieszaninę tę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny, po czym przesączono w celu oddzielenia utworzonego chlorowodoru dwumetyloaminoetanolu i odpędzono benzen z przesączu pod ciśnieniem 15—25 mm słupa Hg.

Pozostałość składającą się z zasadowego estru, przeprowadzono w chlorowodorek, przez rozpuszczenie w mieszaninie eteru i acetonu i strącenie za pomocą strumienia bezwodnego kwasu chlorowodorowego.

Po rekrytalizacji w bezwodnym izopropanolu, chlorowodorek posiadał temperaturę topnienia (w bloku Maquenne'a) wynoszącą 139° C. Temperatura topnienia jest bardzo wrażliwa na obecność śladu wilgoci albo rozpuszczalnika i może obniżyć się do 136° C, a nawet jeszcze niżej przy zetknięciu się produktu z metalem bloku. Produkt w sposób widoczny atakuje metal.

Postępując w sposób poddany w poprzednim przykładzie, można wytwarzać estry beta-dwumetyloaminoetylowe innych kwasów pobudzających wzrost roślin, zwłaszcza te, które są wyżej wymienione, jak również sole, wychodząc z różnych estrów zasadowych i z kwasu chlorowodorowego i innych farmaceutycznie dopuszczalnych kwasów. Kwaśny maleinian estru dwumetyloaminoetylowego kwasu p-chlorofenoksyoctowego rozpuszcza się w temperaturze wynoszącej 123° C, a winian i cytrynian rozpuszczają się w temperaturze około 100° C w swej wodzie krystalizacyjnej.

Zastrzeżenia patentowe

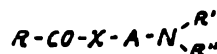
1. Sposób wytwarzania nowych aminoestrów, o wzorze 1, w którym X oznacza atom tlenu albo siarki, A oznacza dwuwartościowy rodnik węglowodorowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R' i R'' oznaczają atomy wodoru lub rodniki jednowartościowe, takie

same lub różne, alifatyczne, aromatyczne lub heterocykliczne, nasycone lub nienasycone, albo rodnik dwuwartościowy mogący zawierać heteroatom, lub wreszcie rodnik jednowartościowy albo atom wodoru i rodnik dwuwartościowy tworzący pierścień z rodnikiem A, stanowiącymi pochodne kwasów o wzorze R-CO-OH-, w którym R oznacza rodnik określający kwasy, przy czym kwasy te i ich pochodne są regulatorami wzrostu roślin, znamieny tym, że wprowadza się w reakcję w bezwodnym środowisku organicznym cząsteczkę halogenku kwasu o wyżej podanym wzorze z jedną lub dwoma cząsteczkami aminoalkoholu albo aminotolu posiadającego funkcję aminy, najkorzystniej trzeciorzędowej.

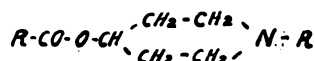
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że proces prowadzi się korzystnie w obecności czynnika wiążącego utworzony kwas chlorowodorowy, przy czym jako czynnik wiążący stosuje się przede wszystkim nadmiar aminoalkoholu, z którego wytwarza się ester.

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

Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4

