



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226196

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 08 06 79
(21) (PV 6441-81)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 05 12 78
(149696/78) Japonsko

(40) Zveřejněno 29 07 83

(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³

C 07 C 103/24
C 07 C 63/26

(72) Autor vynálezu

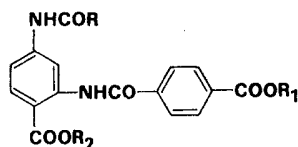
(73) Majitel patentu

TAKAKU SAKAE, AGE0, MORI TAKASHI, NERIMA, MURAKAMI YASUSHI, SUGINAMI, OHSUGI YOSHIYUKI, IZUMI, KATAOKA SHIGEYUKI, SAKADO, TAKEDA YASUHISA, YOKOHAMA, MATSUNO TAKASHI, OMIYA, IIDA YOSHIMITSU, WAKO, ARIGA AKIKO, NAGAREYAMA, OKAZAKI AKIRA, OYAMA, IGUSA KAZUO, TOKOROZAWA, OGASAWARA TOSHICHIKA, NAKANO, SHINDO MINORU, NERIMA (Japonsko)
CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, KITA, TOKIO (Japonsko)

(54) Způsob přípravy monoamidového derivátu tereftalové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu přípravy monoamidových derivátů kyseliny tereftalové obecného vzorce I:



(I)

ve kterém znamená R přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_1 a R_2 mohou být stejné nebo různé substituenty a představují atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

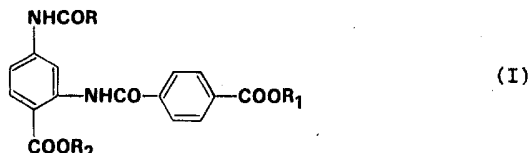
a farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin. Sloučenin připravených postupem podle uvedeného vynálezu je možno použít jako anti-alergických přípravků, přičemž sloučeniny podle vynálezu tvoří účinné složky. Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I jsou použitelné jako činidla k zabránění nebo k léčení alergického astma průdušek, alergické dermatitidy a dalších alergických onemocnění.

Z řady četných bisamidů odvozených od kyseliny 2,4-diaminobenzoové, izolovali autoři, kteří jsou rovněž autory uvedeného vynálezu, s úspěchem určité anti-alergické látky, které jsou použitelné jako léčiva, přičemž existuje několik patentů na tyto látky. Výsledkem dalších studií a pokusů autorů uvedeného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I uve-

deného výše, ve kterém je amino skupina ve druhé poloze ve vzorci kyseliny 2,4-diaminobenzoové acylována kyselinou tereftalovou nebo monoalkylovým esterem této tereftalové kyseliny, a amino skupina ve čtvrté poloze je převedena na nižší alifatický amid kyseliny, přičemž tyto sloučeniny projevují podstatně vyšší anti-alergickou účinnost než sloučeniny, které byly izolovány autory uvedeného vynálezu předtím, a z tohoto důvodu jsou sloučeniny podle uvedeného vynálezu schopné inhibovat různé alergické reakce způsobované různými druhy zvířat a typy protilátek.

Ještě zajímavější je zjištění, že analogické deriváty, ve kterých je amino skupina kyseliny 2,4-diaminobenzoové ve druhé poloze acylována kyselinou ftalovou nebo izoftalovou, mají pouze slabou anti-alergickou účinnost.

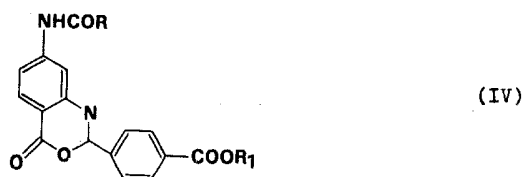
Podstata způsobu přípravy monoamidových derivátů tereftalové kyseliny obecného vzorce I:



ve které znamená R přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_1 a R_2 jsou stejné nebo různé substituenty, přičemž představují atom vodíku nebo rozvětvenou nebo přímou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, spočívá podle uvedeného vynálezu v tom, že reaguje sloučenina obecného vzorce IV:



ve kterém mají substituenty R a R_1 shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce V:



ve kterém znamená R_2 stejný substituent jako je uvedeno shora.

Ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu se reakce provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od 50 do 100 °C po dobu v rozmezí od 1 do 50 hodin. Ještě výhodnější je provádět reakci podle uvedeného vynálezu při teplotě pohybující se v rozmezí od 80 do 100 °C po dobu v rozmezí od 2 do 10 hodin.

Rovněž je výhodné provádět reakci podle uvedeného vynálezu v přítomnosti rozpouštědla vybraného ze skupiny zahrnující alkohol, tetrahydrofuran, dioxan, pyridin a dimethylformamid.

Ve výhodném provedení se reakce podle uvedeného vynálezu rovněž provádí v přítomnosti terciárního aminu vybraného ze skupiny zahrnující triethylamin, tributylamin a N-metylmorfolin.

K výhodám postupu podle uvedeného vynálezu patří to, že je jednoduše proveditelný, přičemž připravované sloučeniny obecného vzorce (I) jsou účinným anti-alergickým činidlem, neboť při intravenózním nebo orálním podání těchto sloučenin zvířatům je možno použít pouze malé dávky k inhibování pasivní kožní anafylaxe, která se používá jako tradiční indikátor anti-alergického účinku látky.

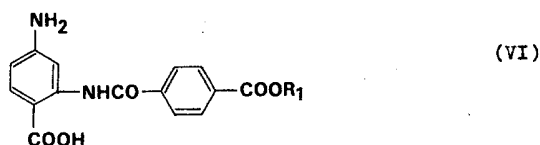
Sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce (I) mohou být podány v jakékoliv požadované dávkovací formě. Konkrétně je možno uvést, že je možno připravit tablety, prášky, kapsle nebo kapalně přípravky, přičemž se použije běžných metod, při kterých se přidá ke sloučenině obecného vzorce (I) pomocné činidlo, pojivo, rozpouštědlo nebo další jiné látky, všeobecně používané pro přípravu farmaceutických prostředků, jakou jsou např. lektóza, škrob, krystalická celulóza, talek, uhličitán vápenatý, stearát hořečnatý, manit, sorbit, benzylalkohol a voda.

Jednotlivé používané dávky a způsob podávání sloučeniny obecného vzorce (I) podle uvedeného vynálezu, závisí na stavu pacienta, na stupni vážnosti onemocnění a na dalších faktorech, přičemž podávané množství se obvykle pohybuje v rozmezí od 10 do 2 000 mg/den, a ve výhodném provedení léčení v rozmezí od 100 do 1 000 mg/den.

V případě orálního podávání sloučenin podle uvedeného vynálezu se smísí 50 až 200 miligramů sloučeniny obecného vzorce (I) se vhodným pomocným prostředkem a potom se stlačí do formy tablety, a takto připravené tablety se podávají jednou až několikrát denně. Podobným způsobem mohou být připraveny i další dávkovací formy podle běžně používaných a známých postupů, a rovněž podávání těchto přípravků může být provedeno odpovídajícím vhodným způsobem.

Je samozřejmé, že je výhodné podávat inhalační prostředek neboť umožňuje vnější podávání, přičemž účinné množství se pohybuje v rozmezí od 1 do 200 miligramů/den na projevnutí antialergického účinku.

Sloučenina obecného vzorce IV která se používá jako výchozí látka v postupu přípravy podle uvedeného vynálezu, se snadno připraví redukcí odpovídající nitro sloučeniny, přičemž vznikne sloučenina obecného vzorce VI:



ve kterém má substituent R_1 stejný význam jako bylo uvedeno shora, která potom reaguje se sloučeninou obecného vzorce VII:



ve kterém znamená R stejný substituent jako bylo uvedeno shora, v pyridinu.

Jako příklad vhodných alkoholů obecného vzorce V je možno uvést nižší alifatické alkoholy, jako je například metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, izobutanol, sekundární butanol a pentanol. Tyto látky jsou druhou výchozí složkou pro postup podle uvedeného vynálezu.

Jak již bylo uvedeno, provádí se postup podle uvedeného vynálezu za podmínek běžně používaných pro přípravu amidů, tzn. zahříváním reakčního systému při teplotě pohybující

se v rozmezí od 50 do 100 °C, a ve výhodném provedení postupu podle vynálezu v rozmezí od 80 do 100 °C, po dobu pohybující se v rozmezí od jedné do 50 hodin, a ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu od 2 do 10 hodin, přičemž se použije velkého přebytku alkoholu nebo vody, takže toto činidlo rovněž slouží jako rozpouštědlo nebo je možno použít nezávisle inertní rozpouštědlo, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, pyridin nebo dimethylformamid.

Lepších výsledků je možno dosáhnout tím způsobem, že se uvedená reakce provede v přítomnosti ekvimolárního množství až čtyřnásobného množství molárního, reakčního urychlovače, jako je například triethylamin, tributylamin, N-metylmorfolin nebo jiné další terciární aminy.

V dalším textu jsou uvedeny testy biologické účinnosti sloučenin připravených postupem podle uvedeného vynálezu.

Protilátky u krys na vaječný albumin byly připraveny homologní senzitivací podle metody popsané v Immunology, Vol. 7, str. 681 (1964).

Jeden miligram vaječného albuminu a 10^{10} buněk *Haemophilus pertussis* bylo podáno krysám pomocí injekcí intramuskulárně a intraperitoneálně, a po 14 dnech po injekcích bylo izolováno serum. Desetina mililitru šestnáctinásobně zředěného sera bylo podáno ve formě injekce krysám do kůže ve hřbetní části.

Po 48 hodinách bylo každé kryse intravenózně podáno ve formě injekce 0,5 mililitru/100 gramů tělesné hmotnosti směsi obsahující ekvivalentní objemy 1% roztoku Evans Blue ve fyziologickém solném roztoku. Po třiceti minutách byla každé kryse odříznuta hlava a flebotomizována a poté jí byla stažena kůže, a zbarvení, které se vytvořilo na místě vstříknutí sera bylo kvantitativně zhodnoceno; párem nážek byla plocha zbarvená do modra rozřezána na kousky, které byly ponořeny přes noc v 5 mililitrech směsi obsahující 3 díly 0,5% vodného roztoku síranu sodného a 7 dílů acetonu, potom byla tato směs odstředěna při 3 000 ot/min po dobu 10 minut a kapalina nad usazeninou byla podrobena absorpčnímu zkoumání při 610 μ m.

Sloučenina obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu byla rozpouštěna ve fyziologickém roztoku solném v přítomnosti uhlíčitanu dreselého, čímž byl připraven roztok o hodnotě pH v rozmezí od 7,5 do 8,5 a tento roztok byl podán buďto intravenózně krysám do ocasu těsně před podáním Evans Blue a vaječného albuminu ve formě injekce, nebo orálně ve formě suspenze ve vodném roztoku arabské gumy 30 minut před podáním roztoku Evans Blue a vaječného albuminu ve formě injekce.

Procentuální inhibice byla zhodnocena srovnáním absorpce roztoku Evans Blue prosáklého z místa vstříknutí u skupiny krys, kterým byla podána sloučenina obecného vzorce I s absorpcí barviva prosáklého z místa vstříknutí u kontrolních zvířat. Pro srovnání průměrné účinnosti inhibice byly vytvořeny skupiny po pěti krysách, u kterých byl stanoven průměr. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 a 2. V těchto tabulkách 1 a 2 znamená:

- ++++ inhibiční účinnost 90 % nebo více,
- +++ inhibiční účinnost 70 až 90 %,
- ++ inhibiční účinnost 50 až 70 %,
- + inhibiční účinnost 30 až 50 % a
- ± inhibiční účinnost 0 až 30 %.

T a b u l k a 1

Inhibiční účinnost při intravenózním podávání

Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Účinnost inhibice
Sloučenina podle příkladu 1	1	++++
Sloučenina podle příkladu 1	0,1	++
Sloučenina podle příkladu 2	2	++++
Sloučenina podle příkladu 3	2	++++

T a b u l k a 2

Inhibiční účinnost při orálním podávání

Sloučeniny	Dávka (mg/kg)	Inhibiční účinnost
Sloučenina podle příkladu 1	100	++++
Sloučenina podle příkladu 1	25	++
Sloučenina podle příkladu 2	100	++++
Sloučenina podle příkladu 3	100	+++

P ř í k l a d 1

Podle tohoto příkladu provedení se připraví směs, skládající se ze 12 gramů 7-(propion-amido)-2-[4-karboxyfenyl]-4H-3,1-benzoxazin-4-onu, 120 mililitrů absolutního etanolu a 9 mililitrů triethylaminu, přičemž tato směs se potom zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin. Potom se tato směs ochladí a přidá se 9 mililitrů kyseliny octové a 500 mililitrů vody, tímto způsobem se vysráží krystaliky, které se oddělí filtrací a potom se rekrystalují z rozpouštědlové směsi etanolu a vody, přičemž vznikne 10 gramů 2-(4-karboxy-benzamido)-4-propionamidobenzoátu etylnatého, jehož teplota tání se pohybuje v rozmezí od 246 do 248 °C.

Elementární analýza pro $C_{20}H_{20}N_2O_6$

vypočteno: 62,5 % C, 5,2 % H, 7,3 % N
nalezeno: 62,2 % C, 5,5 % H, 7,2 % N

P ř í k l a d 2

V tomto provedení se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 1, přičemž reaguje 7-(propionamido)-2-[4-karboxyfenyl]-4H-3,1-benzoxazin-4-on s N-propanolem, přičemž vzniklý reakční produkt se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 1 s tou výjimkou, že jako rozpouštědlo pro rekrystalizaci se použije směs dioxanu a vody. Výsledným produktem podle tohoto příkladu je 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamidobenzoát propylnatý, který se získá s výtěžkem 80 %, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 233 do 235 °C.

Elementární analýza pro $C_{21}H_{22}N_2O_6$

vypočteno:	63,3 % C,	5,6 % H,	7,0 % N
nalezeno:	63,1 % C,	5,9 % H,	7,0 % N

P ř í k l a d 3

V tomto provedení se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 2, přičemž v tomto případě reaguje 7-(propionamido)-2-[4-karboxyfenyl]-4H-3,1-benzoxazin-4-on s n-butanolem, a reakční produkt se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 2. Výsledným produktem podle tohoto příkladu je n-butylester 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamidobenzoové kyseliny, který se získá s výtěžkem 75 %, přičemž teplota tání tohoto produktu se pohybuje v rozmezí od 243 do 245 °C.

Elementární analýza pro $C_{22}H_{24}N_2O_6$

vypočteno:	64,1 % C,	5,9 % H,	6,8 % N
nalezeno:	64,0 % C,	6,2 % H,	6,7 % N

P ř í k l a d 4

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje tak, že se směs, tvořená 5 gramy 7-(propionamido)-2-[4-karboxyfenyl]-4H-3,1-benzoxazin-4-onu, 50 mililitrů dimethylformamidu, 10 mililitrů vody a 8 mililitrů triethylaminu, zahřívá při teplotě pohybující se v rozmezí od 80 do 90 °C po dobu 10 hodin. Potom se tato směs ochladí a zpracuje se zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové za účelem úprav hodnoty pH v rozmezí od 2 do 3.

Tímto způsobem se vysráží krystalky, které se odfiltrují, promyjí se vodou a provede se rekrystalizace z ozopropylalkoholu. Konečným produktem podle tohoto příkladu provedení je kyselina 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamidobenzoová, která se získá v množství 4,1 gramů, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 284 do 286 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 5

Podle tohoto příkladu provedení se směs, skládající se ze 4 gramů 7-(propionamido)-2-[4-etoxykarboxyfenyl]-4H-3,1-benzoxazin-4-onu, 300 mililitrů absolutního alkoholu a 10 mililitrů triethylaminu, zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Po proběhnutí reakci se takto získaná směs zkoncentruje za použití vakua, a zbytek se rekrystaluje z rozpouštědlové směsi tvořené etanolem a vodou.

Konečným produktem podle tohoto příkladu provedení je 2-(4-etoxykarboxybenzamido)-4-propionamido-benzoát etylnatý, který se získá v množství 3,8 gramů, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 172 do 173 °C.

P ř í k l a d 6

Podle tohoto příkladu provedení se směs, tvořená 3,7 gramy 7-(propionamido)-2-[4-etoxykarbonylfenyl]-4H-3,1-benzoxazin-4-onu, 50 mililitrů dimethylformamidu, 3 mililitrů triethylaminu a 0,2 mililitrů vody, míchá při teplotě pohybující se v rozmezí od 70 do 90 °C po dobu 24 hodin. Po proběhnuté reakci se k této směsi přidá 300 mililitrů vody a potom zředěná kyselina chlorovodíková za účelem úpravy hodnoty pH směsi v rozmezí od 1 do 2. Tímto způsobem dojde k vysrážení krystalků, které se odfiltrují, promyjí se vodou a rekrystalují z acetonitrilu. Konečným produktem podle tohoto příkladu provedení je 2-(4-etoxykarbonylbenzamido)-4-propionamidobenzoát, který se získá v množství 3,0 gramy, přičemž teplota tání takto připraveného produktu se pohybuje v rozmezí od 240 do 243 °C.

P ř í k l a d 7

a) Příprava tablet o hmotnosti 100 mg:

Podle tohoto provedení se 100 gramů 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamidobenzoátu etylnatého intenzivně smísí se směsí 47 gramů laktózy, 100 gramů krystalické celulózy a 3 gramů stearátu hořečnatého, a tato směs se stlačí do formy tablet, přičemž každá tableta má průměr 9 milimetrů a hmotnost 300 miligramů.

b) Příprava inhalačního prostředku:

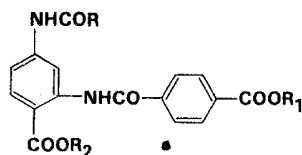
Podle tohoto příkladu provedení se 10 gramů draselné soli 2-(4-karboxybenzamido)-4-amidobenzoátu etylnatého rozpustí v destilované vodě. K úpravě hodnoty pH na hodnotu 8,5 se použije tlumicího roztoku, a potom se celkový objem tohoto roztoku upraví na jeden litr. Potom se tento roztok zfiltruje přes 0,45 μm membránový filtr, a tímto roztokem se potom naplní 1-mililitrové hnědé ampulky (prázdný objem se vyčistí dusíkem), a potom se provede sterilizace při teplotě 121 °C po dobu 20 minut.

c) Příprava injekce:

Podle tohoto provedení se 20 gramů sodné soli 2-(4-karboxybenzamido)-4-propionamido-benzoátu etylnatého rozpustí v destilované vodě pro injekce. K úpravě hodnoty pH tohoto roztoku se použije kyseliny octové a chloridu sodného přičemž tato hodnota činí 8,0 a osmotický tlak je 280 mosm/kg, přičemž potom se celkový objem roztoku upraví na jeden litr. Potom se takto zpracovaný roztok zfiltruje 0,45 μm membránovým filmem, roztok se naplní do 2 mililitrových hnědých ampulí (nezaplňný prostor se vyčistí dusíkem), a potom se provede sterilizace při teplotě 121 °C po dobu 20 minut.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

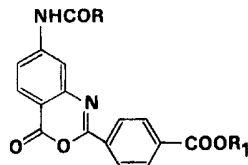
1. Způsob přípravy monoamidového derivátu tereftalové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém znamená R přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R_1 a R_2 mohou být stejné nebo rozdílné substituenty, přičemž představují atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny, vyznačující se tím, že reaguje sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém mají substituenty R a R_1 již shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

ve kterém má substituent R_2 již shora uvedený význam, v přítomnosti terciárního aminu, v organickém rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 50 do 100 °C po dobu v rozmezí od 1 do 50 hodin, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, která se popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se uvedená reakce provádí při teplotě v rozmezí od 80 do 100 °C po dobu v rozmezí od 2 do 10 hodin.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se uvedená reakce provádí v přítomnosti rozpouštědla vybraného ze skupiny zahrnující alkohol, tetrahydrofuran, dioxan, pyridin a dimethylformamid.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se uvedená reakce provádí v přítomnosti terciárního aminu vybraného ze skupiny zahrnující triethylamin, tributylamin a N-metylmorfolin.