



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.04.73 (P. 183231)

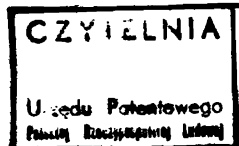
Pierwszeństwo: 28.04.72 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.74

Opis patentowy opublikowano: 15.06.1978

MKP C07c 93/24

Int. Cl.²
C07C 93/24



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych zasadowych estrów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, zasadowych estrów o ogólnym wzorze 1, w którym Ac oznacza grupę benzoilową podstawioną co najmniej 2 atomami chlorowca, niższym rodnikiem alkilowym, niższym rodnikiem alkoksylowym, grupą hydroksylową, grupą nitrową i/lub grupą sulfamoiłową, n oznacza całkowitą liczbę 2, 3 lub 4, A i B razem z atomem węgla, z którym są połączone, tworzą pierścień cykloalkilowy o 3—7 atomach węgla. W zakresie wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami.

Pod określeniem „niższy rodnik alkilowy” rozumie się rodniki alkilowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierające 1—6, korzystnie 1—4 atomów węgla, takie jak na przykład rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy lub izobutyłowy itd. Pod określeniem „niższy rodnik alkoksylowy” rozumie się rodniki alkoksylowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1—6, korzystnie 1—4 atomach węgla, takie jak na przykład rodnik metoksylowy, etoksylowy, izopropoksylowy itd. Określenie „atom chlorowca”, jeżeli nie zaznaczono inaczej, oznacza dowolny atom chlorowca, to jest chloru, bromu, jodu lub fluoru.

Zasadowe estry wytwarzane sposobem według wynalazku tworzą z kwasami sole addycyjne. Do wytwarzania takich soli stosuje się kwasy nieorganiczne, na przykład kwas solny, siarkowy,

2

azotowy lub fosforowy, albo kwasy organiczne, na przykład kwas octowy, mlekowy, cytrynowy, maleinowy, winowy lub etylenodwusulfonowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, a między innymi zdolność miejscowego znieczulania, przeciwdziałania migotaniu i niemiaryowości.

Szczególnie cenne właściwości mają następujące związki wytwarzane sposobem według wynalazku: ester N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym, ester N-3-hydroksypropylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4-dwumetoksybenzoesowym, ester N-3-hydroksypropylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym, ester N-2-hydroksyetylo-N-cykloheptyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym, 3,4,5-trójmetoksybenzoesan N-2-cyklopentyloaminoetylowy, 2-chloro-5-sulfamoiłobenzoesan N-2-cykloheksyloaminoetylowy, 3-sulfamoił-4-chlorobenzoesan N-2-cykloheksyloaminoetylowy, 3-nitro-4-chloro-5-sulfamoiłobenzoesan N-2-cykloheksyloaminoetylowy, 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesan N-2-cykloheksyloaminoetylowy, 2,4-dwuchlorobenzoesan N-2-cykloheksyloaminoetylowy i sole addycyjne tych związków z kwasami, zwłaszcza chlorowodorki lub dwuchlorowodorki.

Ze związków najbardziej zbliżonych budową do związków wytwarzanych sposobem według wynalazku znane są z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 372 116 estry kwasu p-alkoksybenzoesowych z aminoetanolem, mające zdolność miejscowego znieczulania. W związkach tych podstawnikiem przy atomie azotu jest pierwszorzędowy rodnik alkilowy o 2—7 atomach węgla. Znane są również niektóre związki z grupy estrów kwasu n-butoksybenzoesowego [J.A.C.S. 64, 1961, 1962; Botan. Gaz. 107, 476 (1946)]. Liczne publikacje zajmują się estrami kwasu p-aminobenzoesowego, przy czym estry kwasu p-aminobenzoesowego z aminoalkoholami stosowanymi w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku są wymienione w następujących publikacjach: J.A.C.S. 59, 2251, 2280 (1973) 66, 1738, 1747, 1753 (1944); 67, 933 (1945); opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 363 018, 2 363 083 i 2 339 914; Arzneimittel-Forschung 17, 1491 (1967).

Ostatnio, w ogłoszeniowym opisie patentowym Republiki Federalnej Niemiec DOS nr 1 802 656 opisano substancje, spośród których chlorowoderek 3,4,5-trójetoksybenzoesanu 3-(3,3-dwufenylopropyloamino)-propylu został jako środek leczniczy o zdolnościach rozszerzania naczyń wieńcowych omówiony wyczerpująco [Arzneimittel-Forschung 21, 1628 (1971)]. Związek ten działa w pewnej mierze inaczej niż związki wytwarzane sposobem według wynalazku, a badania przeprowadzone na szczurach i psach wykazały, że jest on od tych związków znacznie bardziej toksyczny, zaś stosowany w dawkach powodujących u psów rozszerzanie naczyń wieńcowych wywoływał zakłócenie przy sporządzaniu elektrokardiogramu i nie można go było wypłukać z wyodrębnionego nerwu żabiego.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, jak również addycyjne sole tych związków, wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Ac i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym A i B mają wyżej podane znaczenie, X w powyższych wzorach oznacza atom chlorowca lub grupę sulfonyloksylową, a Y oznacza grupę aminową, albo X oznacza grupę aminową a Y oznacza atom chlorowca lub grupę sulfonyloksylową, przy czym związek aminowy może być stosowany również w postaci soli. Otrzymane zasadowe estry przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne lub z otrzymanych soli addycyjnych uwalnia estry.

Podstawniki we wzorach ogólnych 2 i 3 oznaczają przeważnie grupę ulegającą odszczepieniu, korzystnie atom chlorowca, na przykład chloru lub bromu, albo grupę sulfonyloksylową, na przykład metanosulfonyloksylową, benzenosulfonyloksylową lub p-toluenosulfonyloksylową. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności środka wiążącego kwas, korzystnie takiego jak trzeciorzędowa amina, np. pirydyna lub trójetiloamina, albo w obecności nadmiaru aminy o ogólnym wzorze 2 lub 3, w środowisku dipolarnego, aprotowego rozpusz-

czalnika organicznego, na przykład dwumetyloformamidu lub sulfotlenku dwumetylu.

W sposobie według wynalazku sól estru pierwszorzędowego aminoalkoholu o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza NH_2 poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym Y oznacza grupę odszczepianą, korzystnie atom chlorowca, np. chloru lub bromu, grupę sulfonyloksylową, np. metanosulfonyloksylową, benzenosulfonyloksylową lub p-toluenosulfonyloksylową. Reakcję alkilowania prowadzi się korzystnie w dipolarnym środowisku aprotowym, takim jak dwumetyloformamid lub sulfotlenek dwumetylu.

Jak wyżej wspomniano, związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, można w razie potrzeby przeprowadzać w addycyjne sole z kwasami, farmakologicznie dopuszczalne. Sole te wytwarza się sposobem znanym, na przykład przez reakcję związku o ogólnym wzorze 1 z odpowiednim kwasem, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego. Z soli można uwalniać związki o wzorze 1 działając alkaliem, a sole z kwasami nie nadające się do stosowania w lecznictwie można przeprowadzać znanymi sposobami w sole farmakologicznie dopuszczalne.

Jak wyżej wspomniano, związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają między innymi zdolności miejscowego znieczulania, przeciwdziałają migotaniu i niemiarowości. Poniżej opisano próby wykazujące farmakologiczne właściwości tych związków.

1. Usuwanie niemiarowości strofantynowej u psów. U psów uśpionych za pomocą nembutalu podanego w ilości 25 mg/kg, przez powolne dożylnie wstrzykiwanie strofantyny w dawce 40—80 mg/kg, zależnej od wrażliwości zwierzęcia, wywołuje się zaburzenia rytmu serca. Po wystąpieniu narastającej częstotliwości nadmiernych skurczów komorowych zwierzętom wstrzykuje się dożylnie w wzrastających dawkach badane związki i obserwuje ich działanie. Za dawkę skuteczną uważa się taką dawkę, przy której po ustaniu działania tego związku niemiarowość występuje ponownie. Wyniki podano w tablicy 1, zaś pełne nazwy związków oznaczonych w tablicy 1 i w tablicach 2, 3 i 4 numerami, podano w tablicy 6.

Tablica 1

Numer badanego związku	Dawka związku mg/kg in vivo	Liczba prób	Okres zaniku niemiarowości strofantynowej (sekundy)
1	2	5	213
1	4	4	260
2	0,5	4	145
2	1	4	228
2	2	6	287

2. Usuwanie migotania przedsionkowego i komorowego u kotów.

U kotów uśpionych za pomocą mieszaniny chlo-

Tablica 2

Nazwa związku	Dawka mg/kg i.v.	n	Pęczniecie włókien w przedsionku			Pęczniecie włókien w komorze		
			Wartość podstawowa (mA)	Wartość zmieniona (mA)	Odchylenie od wartości podstawowej %	Wartość podstawowa	Wartość zmieniona	Odchylenie od wartości podstawowej %
1 =	2	5	0,88	1,02	+ 16	0,88	0,97	+ 10
2 =	2	10	0,55	0,66	+ 20	0,69	0,82	+ 19
	4	15	0,64	0,90	+ 41	0,75	0,99	+ 32
	6	10	0,57	0,89	+ 56	0,98	1,46	+ 49

Tablica 3A

Nazwa związku	Stężenie (mg/l)	n	Spontaniczna częstotliwość/Min.			Elektryczne wzbudzenie pęczniecia		
			Wartość podstawowa	Wartość zmieniona	Odchylenie od wartości podstawowej %	Wartość podstawowa	Wartość zmieniona	Odchylenie od wartości podstawowej %
1 =	5	4	133	121	— 9	0,27	0,32	+ 18
	10	4	142	115	— 19	0,20	0,21	+ 5
2 =	5	4	137	134	— 9	0,30	0,39	+ 30
	10	4	150	120	— 20	0,37	0,62	+ 68

Tablica 3B

Nazwa związku	Stężenie mg/l	n	Szybkość przewodzenia wzbudzającego			Maksymalna częstotliwość napędzająca/Min.		
			Wartość podstawowa	Wartość zmieniona	Odchylenie od wartości podstawowej %	Wartość podstawowa	Wartość zmieniona	Odchylenie od wartości podstawowej %
1 =	5	4	0,40	0,34	— 15	319	267	— 16
	10	4	0,52	0,43	— 17	360	280	— 22
2 =	5	4	0,39	0,32	— 18	422	334	— 21
	10	4	0,44	0,32	— 27	308	251	— 18

ralozy z uretanem w ilości (60:300) mg/kg podanej dootrzewnowo podrażnia się prawy przedsionek i prawą komorę serca w ciągu 1 milisekundy za pomocą dwubiegunowej elektrody srebrnej, prądem o częstotliwości 20 Hz, stosując uderzenia prądowe pod kątem prostym. Następnie mierzy się progową wartość natężenia prądu, tak zwany próg migotania, niezbędną w celu wywołania migotania przedsionka i komory serca. Badanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku polega na tym, że związki te wstrzykuje się kotom dożylnie i ustala, w jakim stopniu podwyższają one próg migotania [British J. Pharmacol. 17, 167 (1961)]. Wyniki prób podano w tablicy 2.

3. Wpływ związków na elektrofizjologiczne właściwości lewego lub prawego przedsionka sercowego wyosobnionego u zajęcy. Prawe przedsionki sercowe wyosobnione z zajęcy zabitych uderzeniem w kark umieszcza się w roztworze Locke'a w temperaturze 32°C i określa ich samorzną częstotliwość, zaś dla lewych przedsionków określa się elektryczny

próg, prędkość przewodzenia bodźców i największą częstotliwość drgań. Próby prowadzi się metodą L. Szekeres, J.Gy. Papp, Experimental cardiac arrhythmias and antiarrhythmic drugs, wyd. Węgierskiej Akademii Nauk, Budapeszt (1971). Podwyższenie progu występujące pod wpływem wzrastającego stężenia badanych związków wykazuje zmniejszenie pobudliwości mięśnia sercowego, zmniejszenie najwyższej częstotliwości drgań, natomiast uwidocznia przedłużenie okresu refrakcji. Wyniki prób podano w tablicach 3A i 3B.

4. Działanie miejscowo znieczulające. Zdolność miejscowego znieczulania, charakterystyczną dla większości środków zapobiegających migotaniu, badano na wyosobnionym nerwie kulszowym żab. Jako miarę zdolności miejscowego znieczulania przyjmowano dawkę badanego związku, która powodowała zmniejszenie o 50% amplitudy potencjału czynnościowego, powstającego przy pobudzeniu nerwu. Wyniki w postaci tej wartości ED₅₀ podano w tablicy 4.

Tablica 4

Nazwa związku	Stężenie mg/l	n	Zmniejszenie potencjału działania amplitudy nerwu iszajowego %	ED ₅₀ (mg/ml)
1 =	0,1	2	37	0,71
	0,5	4	48	
	5	4	83	
2 =	0,5	6	47	0,87
	1	4	58	
	2,5	5	79	

Tablica 5

Numer badanego związku	Toksyczność LD ₅₀ mg/kg
1	28 (22—34)
2	57 (47—69)

Tablica 6

Numer związku	Nazwa związku
1	chlorowodorek estru N-2-hydroksy-etylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym
2	chlorowodorek estru N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4-dwumetoksybenzoesowym

5. Toksyczność.

Ostrą toksyczność związków wytwarzanych sposobem według wynalazku oznaczano na szczurach o masie ciała 150—200 g. Dawkę związku w ilości 0,2 ml/100 g wstrzykiwano do żyły ogonowej w ciągu najwyżej 5 sekund. Toksyczność LD₅₀ oznaczano na podstawie liczby szczurów, które nie przeżyły 24 godzin od chwili dokonania próby. Próby te prowadzono metodą opisaną w J. Pharmacol, exp. Ther. 96, 99/1949. Wyniki podano w tablicy 5.

W tablicy 6 podano zestawienie nazw związków wytwarzanych sposobem według wynalazku i ich numery stosowane w tablicach 1—5.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, jak również farmakologicznie dopuszczalne sole tych związków można stosować w postaci środków leczniczych zawierających te związki lub ich sole jako substancje czynne i obojętne, nietoksyczne, organiczne lub nieorganiczne rozcieńczalniki i nośniki, nadające się do podawania doustnego lub pozajelitowego. Jako nośniki stosuje się na przykład talk, stearynian magnezu, węglan wapnia, skrobię, wodę, glikole polialkilenowe itp. Środki te mogą mieć postać stałą, taką jak tabletki, kapsułki lub drażetki, postać półstałą, na przykład maście, albo ciekłą, taką jak roztwory, zawiesiny lub emulsje. Środki te mogą być wyjałowione i/lub zawierać substancje pomocnicze, np. dyspergujące, emulgujące lub zwilżające, a także inne substancje o właściwościach leczniczych.

Przykład I. Do roztworu 5,95 g cykloheksyloaminy w 10 ml sulfotlenku dwumetylu dodaje się roztwór 5,5 g estru -chloroetylowego kwasu 3,4,5-trójmetoksybenzoesowego w 20 ml sulfotlenku dwumetylu i mieszaninę ogrzewa w ciągu 8 godzin na łaźni wodnej, po czym odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, płucze wodą i nasyca gazowym chlorowodorem. Z roztworu wytrąca się za pomocą eteru krystaliczny produkt, odsącza go i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując chlorowodorek estru N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym o temperaturze topnienia 208—210°C.

Sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie I wytwarza się związki o wzorze 1 podane w tablicy 7. Wyniki analizy tych związków podano w tablicy 8.

Zawartość siarki w związku nr 8 wynosi:

obliczona: 7,25 %

znaleziona 7,38 %.

Zawartość chloru podana w tablicy 8 dla związków 6, 8 i 10 oznacza całkowitą zawartość tego pierwiastka.

Tablica 7

Numer związku	AC	n	A B	Temperatura topnienia związku °C
1	3,4,5-trójmetoksybenzoil	2	cykloheksyl	209—211
2	3,4-dwumetoksybenzoil	3	cykloheksyl	176—178
3	3,4,5-trójmetoksybenzoil	3	cykloheksyl	178—174
4	3,4,5-trójmetoksybenzoil	2	cykloheksyl	176—180
5	3,4,5-trójmetoksybenzoil	2	cyklopentyl	166
6	2-chloro-5-sulfamoilobenzoil	2	cykloheksyl	216
7	3-sulfamoilo-4-chlorobenzoil	2	cykloheksyl	259
8	3-nitro-4-chloro-5-sulfamoilobenzoil	2	cykloheksyl	250
9	3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoil	2	cykloheksyl	211
10	2,4-dwuchlorobenzoil	2	cykloheksyl	209

Tablica 8

Numer zwią- zku	Zawartość procentowa							
	C		H		N		Cl	
	Obliczono	Znaleziono	Obliczono	Znaleziono	Obliczono	Znaleziono	Obliczono	Znaleziono
1	58,15	57,56	7,56	7,65	3,75	4,34	9,5	9,65
2	60,4	60,9	7,98	8,01	3,92	4,04	9,91	9,88
3	58,03	59,5	7,79	7,79	3,61	3,64	9,14	8,91
4	58,79	58,26	7,79	7,9	3,61	3,31	8,14	8,9
5	56,85	55,96	7,29	7,27	3,9	4,07	9,87	9,62
6	45,33	45,2	5,58	5,5	7,05	7,09	17,85	17,88 Cl
7	45,34	45,91	5,58	5,64	7,05	7,22	8,92	8,36
8				xx	9,50	9,56	16,03	16,47 Cl
9	56,84	57,05	7,29	7,15	3,9	4,26	9,87	9,79
10	51,08	51,91	5,71	5,80	3,97	3,95	30,16	30,55 Cl

Zastrzeżenia patentowe

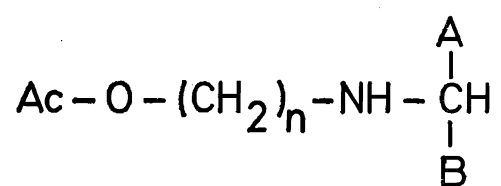
1. Sposób wytwarzania nowych, zasadowych estrów o ogólnym wzorze 1, w którym Ac oznacza grupę benzoilową podstawioną co najmniej 2 atomami chlorowca, niższym rodnikiem alkilowym, niższym rodnikiem alkoksylowym, grupą hydroksylową, grupą nitrową i/lub grupą sulfamoilową, n oznacza całkowitą liczbę 2, 3 lub 4, A i B razem z atomem węgla z którym są połączone, tworzą pierścień cykloalkilowy o 3—7 atomach węgla, ewentualnie w postaci ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Ac i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym A i B mają wyżej podane znaczenie, X w powyższych wzorach oznacza atom chlorowca lub grupę

sulfonyloksylową, a Y oznacza grupę aminową, albo X oznacza grupę aminową, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę sulfonyloksylową, przy czym związek aminowy może być stosowany również w postaci soli, po czym otrzymany zasadowy ester o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w sól lub z otrzymanej soli uwalnia ester.

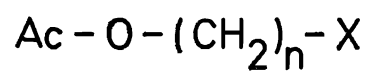
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas, korzystnie w obecności trzeciorzędowej aminy, zwłaszcza pirydyny lub trójetyloaminy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w dipolarnym rozpuszczalniku aprotowym.

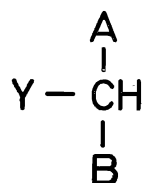
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces alkilowania prowadzi się w dipolarnym rozpuszczalniku aprotowym.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3