



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208776

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 143/72
(C 07 C 143/72,
143/74, 143/78,
59/68)//
A 61 K 31/18

(22) Přihlášeno 27 02 79

(21) (PV 7470-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 03 78
(P 28 09 377.8)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 01 81

(45) Vydáno 15 04 84

(72)

Autor vynálezu

WITTE ERNST-CHRISTIAN dr., MANNHEIM, WOLFF HANS PETER dr.,
HIRSCHBERG-GROSSACHSEN, THIEL MAX dr., MANNHEIM, STEGMEIER
KARLHEINZ dr., SCHRIESHEIM, ROESCH EGON dr., MANNHEIM (NSR)

(73)

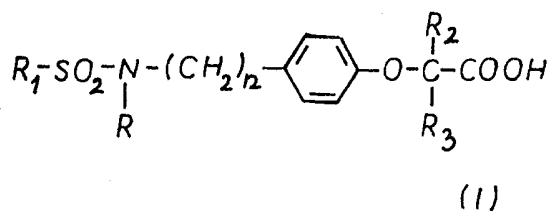
Majitel patentu

BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM (NSR)

(54) Způsob výroby derivátů kyselin fenoxalkylkarboxylových

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů kyselin fenoxalkylkarboxylových obecného vzorce I,



ve kterém značí

R vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R₁ alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, fenyl nebo naftyl, aralkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aralkenylou skupinu s 2 až 3 atomy uhlíku v alkenylovém zbytku, jejichž arylový zbytek obsahuje 6 až 14 atomů uhlíku a je popřípadě alespoň jednou substitován hydroxylem, halogenem, trifluormethylem nebo alkylovými skupinami s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 5 atomy uhlíku nebo acetylovými skupinami,

R₂ a R₃, které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

n značí číslo 0 až 3,

2

jakož i jejich fyziologicky nezávadných solí, esterů a amidů.

V západoněmeckém patentu č. 2 149 070, DOSu č. 2 405 622 a DOSu č. 2 541 342 jsou popsány deriváty kyseliny fenoxalkylkarboxylových, které mají účinek snižující hladinu lipidů, jejichž fenylová skupina je substituována acylaminoalkylovými zbytky různého významu. Nyní bylo překvapivě nalezeno, že analogické deriváty fenoxalkylkarboxylových kyselin, jejichž fenylová skupina je substituována zbytkem sulfonylamino- nebo sulfonylaminoalkylovým, mají rovněž význačný účinek snižující hladinu lipidů, ale v podstatě mají výrazný účinek potlačující agregaci trombocytů.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli, jakož i jejich estery a amidy, vykazují in vitro význačné potlačování indukované agregace trombocytů. Ukazují se mimoto jako látky, které účinně snižují hladinu lipidů.

Jako alkylové skupiny substituentu R₁ je třeba rozumět skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 16 atomy uhlíku. V tomto smyslu mají přednost zbytky methylový, ethylový, oktylový a hexadecylový.

Jako aralkylové zbytky přicházejí v úvahu ty, jejichž alkylový zbytek obsahuje 1 až

5 atomů uhlíku, které mají přímý nebo rozvětvený řetězec. Přednost mají zbytek fenylový a zbytek 4-chlorfenethylový.

Jako aralkenylové zbytky přicházejí v úvahu ty, které mají v alkenylovém zbytku 2 až 3 atomy uhlíku. Zde mají přednost zbytky styrylový a 4-chlorstyrylový.

Pod „arylovým zbytkem“ se rozumějí aromatické uhlovodíky s 6 až 14 atomy uhlíku, zejména zbytek fenylový, bifenylylový, naphylový a fluorenylový. Tyto arylové zbytky mohou být ve všech možných polohách jednou nebo vícekrát substituované, přičemž jako substituenty přicházejí v úvahu halogen, alkyl, alkoxykupina, hydroxyskupina, trifluormethyl, jakož i acylové skupiny.

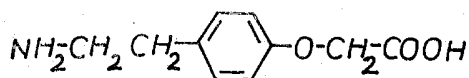
Halogenem se rozumí zejména fluor, chlor a brom.

Pod „alkylem“ a „alkoxykupinami“ se rozumějí ve všech případech zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 5 atomy uhlíku. Výhodně se používá jako alkylový zbytek s přímým řetězcem skupina methylová, jako alkylový zbytek s rozvětveným řetězcem skupina terc.butylová a jako alkoxykupina methoxykupina. Jako přednostní acylový zbytek je třeba považovat skupinu acetylovou.

Alkylové skupiny R, R₂ a R₃ mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahují 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku.

Estery odvozené od karboxylových kyselin obecného vzorce I obsahují jako alkoholickou složku nízké jednomocné alkoholy, z nichž mají přednost methanol, ethanol, a propanol, jakož i vícemocné alkoholy, například glykol nebo glycerin, nebo alkoholy s jinými funkčními skupinami, například ethanolamin nebo glykolether.

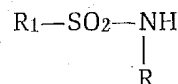
Amidy podle vynálezu, odvozené od karboxylových kyselin obecného vzorce I, obsahují jako aminovou složku například amoniak, kyselinu p-aminobenzoovou, β-alanin, ethanolamin a 2-aminopropanol, jakož i aminokyselinu vzorce



přičemž až potud jmenované mají přednost. Přicházejí však v úvahu také alkylaminy, například isopropylamin nebo terc.butylamin, dialkylaminy, jako diethylamin, jakož i cyklické aminy, například morfolin nebo 4-alkyl-, popřípadě -aralkyl-, popřípadě -arylpiperaziny, například 4-methylpiperazin, 4-(4-chlorbenzyl)piperazin nebo 4-(3-methoxyfenyl)piperazin.

Výše uvedená definice sloučenin podle vynálezu zahrnuje také všechny možné stereoisomery, jakož i jejich směsi.

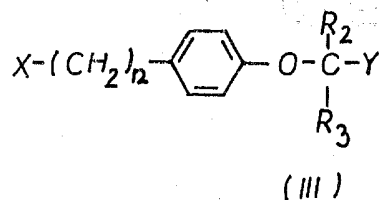
Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, jejich solí, jakož i jejich esterů a amidů, spočívá v tom, že se sulfonamid obecného vzorce II,



(II)

ve kterém

R a R₁ mají význam uvedený u vzorce I, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,

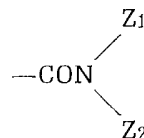


ve kterém

R₂, R₃ a n mají význam uvedený u vzorce I,

X představuje halogen nebo sulfonátový zbytek,

Y značí skupinu —COOR₄ (přičemž R₄ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku), nebo skupinu amidu kyseliny



kde

Z₁ a Z₂ značí vodík, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, fenyly, které popřípadě jsou substituované karboxylem, alkoxykarboxylem, karboxyalkoxykupinou, alkoxykarboxylalkoxykupinou, přičemž alkoxylové části obsahují 1 až 3 atomy uhlíku, nebo zbytek, který se po provedené kondenzaci převede ve skupinu —COOR₄, nebo ve skupinu uvedeného amidu kyseliny, načež se popřípadě sloučeniny obecného vzorce I, kde R je vodík, alkylují na dusíku nebo se popřípadě získané kyselinové deriváty obecného vzorce I převedou ve volné kyseliny obecného vzorce I, nebo se popřípadě získané volné kyseliny obecného vzorce I esterifikují, převedou v amid nebo ve fyziologicky nezávadné soli.

K alkylaci amidů sulfonových kyselin vzorce II se výhodně používají sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých X představuje arylsulfonyloxykupinu. Výhodně má X značit toluensulfonyloxykupinu. Jako alkylační prostředky slouží tedy přednostně alkylestery kyselin arylsulfonových, metoda, která ve svém použití na amidy kysel-

lin sulfonových je popsána například Klammannem et. al., Monatshefte für Chemie, sv. **83** (1952), str. 871. Reakce se provádějí v alkalickém prostředí, přednost má jako reakční prostředí horký, koncentrovaný roztok sody.

Jako substituenty Y obecného vzorce III, které se mohou převádět ve skupinu $-\text{COOR}_4$, přicházejí v úvahu například skupina nitrilová, karbaldehydová, hydroxymethyllová, aminomethyllová a formylová.

Případná pozdější alkylace na dusíku sloučeniny obecného vzorce I, kde R je vodík, se může provádět známými metodami, výhodně tím, že se sloučenina obecného vzorce I, kde R je vodík, nechá reagovat s alkylhalogenidem nebo dialkylsulfátem v přítomnosti prostředku vážícího kyselinu, například hydroxidu sodného.

Přeměna substituentu R_4 , prováděná popřípadě ve spojení s kondenzací, se provádí například zmýdelněním esterů karboxylových kyselin ($\text{R}_4 = \text{alkyl}$) na odpovídající karboxylové kyseliny ($\text{R}_4 = \text{vodík}$) minerálními kyselinami nebo hydroxidy alkalických kovů v polárním rozpouštědle (jako ve vodě, methanolu, ethanolu, dioxanu nebo acetonu). Výhodně se zmýdelňování provádí silnou bází (jako hydroxidem sodným nebo draselným) ve směsi methanolu a vody při teplotě místnosti nebo při mírně zvýšené teplotě. Naopak se však mohou karboxylové kyseliny obvyklým způsobem esterifikovat nebo estery s určitým zbytkem R_4 se mohou přeesterifikaci převést v estery s jiným zbytkem R_4 . Esterifikace karboxylových kyselin se účelně provádí v přítomnosti kyselého katalyzátoru, například chlórovodíku, kyseliny sírové, kyseliny p-toluen-sulfonové nebo silně kyselé iontoměničové pryskyřice. Přeesterifikace naproti tomu vyžadují přidavek malého množství bazické substance, například hydroxidu alkalického kovu nebo alkalické zeminy nebo alkoholátu alkalického kovu. K esterifikaci karboxylové skupiny, popřípadě k přeesterifikaci se principiálně hodí všechny alkoholy. Přednost mají nízké jednomocné alkoholy, jako methanol, ethanol nebo propanol, jakož i vícemocné alkoholy, například glykol nebo alkoholy s jinými funkčními skupinami, jako ethanolamin, nebo glykoether.

Amidy podle vynálezu, odvozené od karboxylových kyselin obecného vzorce I, se výhodně vyrábějí známými metodami z karboxylových kyselin nebo z jejich reaktivních derivátů (například z halogenidů, esterů, azidů, anhydridů nebo směsných anhydridů karboxylových kyselin) reakcí s aminy. Jako aminové složky přicházejí v úvahu například amoniak, alkylaminy, dialkylaminy, ale i aminoalkoholy, například ethanolamin a 2-aminopropanol, jakož i aminokyseliny, například kyselina p-amino-benzoová, β -alanin a jiné. Jiné cenné aminokomponenty jsou alkylpiperaziny, aralkylpiperaziny a arylpiperaziny.

K výrobě solí s farmakologicky nezávadnými organickými nebo anorganickými bázemi, například s hydroxidem sodným, draselným, vápenatým, amonným, methylglukaminem, morfolinem nebo ethanolaminem, se mohou nechat karboxylové kyseliny reagovat s odpovídajícími bázemi. Přicházejí také v úvahu směsi karboxylových kyselin s vhodným uhličitánem alkalického kovu, popřípadě hydrogenuhlíčanem alkalického kovu.

K výrobě léčiv se sloučeniny obecného vzorce I známým způsobem míchají s vhodnými farmaceutickými nosnými substancemi, aromatickými látkami, chuťovými látkami a barvivy a tvarují se například jako tablety nebo dražé, nebo se za přídavku příslušných pomocných látek suspendují nebo rozpouštějí ve vodě nebo oleji, například v olivovém oleji.

Substance obecného vzorce I se mohou aplikovat v kapalně nebo v pevné formě orálně a parenterálně. Jako injekční médium se používá zejména voda, která obsahuje stabilizační prostředky, solubilizátory a/nebo pufrů obvyklé při injekčních roztocích. Takovými přísadami jsou například pufr vitaminový, boritanový, ethanol, dimethylsulfid, látka tvořící komplex (jako kyselina ethylendiamintetraoctová), vysokomolekulární polymery (jako kapalný polyethylenoxid) k regulaci viskozity nebo polyethylenové deriváty anhydridů sorbitu.

Pevné nosné látky jsou například škroby, laktóza, mannit, methylcelulóza, mastek, vysocedisperzní kyselina křemičitá, výsemolekulární mastné kyseliny (jako kyselina stearová), želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearat hořečnatý, zvířecí a rostlinné tuky nebo pevné vysokomolekulární polymery (jako polyethylenglykoly). Přípravky vhodné pro orální aplikaci mohou popřípadě obsahovat pochutiny a sladidla.

Ovlivňování indukované agregace trombocytů bylo zkoušeno Bornovým testem.

Metodika:

Venózní krev zkoušené osoby, zdravé na látkovou výměnu se promíchá s citranem sodným (9:1). Odstředěním (při 1500 $\text{m} \cdot \text{s}^{-2}$) se provede sedimentace erythrocytů. Ve zbytku jsou obohacené trombocyty. Tento zbytek je označen jako plazma bohatá na destičky (PBD). Alikvotní část PBD se dá do kyvety agregometru a v ní se míchá pomocí malého magnetu. Testovaná substance se přidá ve vodném roztoku (pH asi 7). Změny transmise světla v suspenzi se průběžně zaznamenávají.

Po proběhnutí spontánní agregace se přidáním 5×10^{-6} mol adrenalinu vyvolá agregace. Tvoří se větší agregáty trombocytů a tím vzrůstá transmise světla suspenzí.

Vyhodnocení:

Adrenalinem indukovaná agregace probí-

há ve 2 fázích, tj. transmise světla nejdříve vzrůstá, krátkou dobu stagnuje a dále roste. Potlačovačem agregace se může ovlivnit pouze 2. fáze agregace.

Pro dokumentování výsledků se úhel 2. fáze agregace stanoví proti horizontále pro agregaci indukovanou adrenalinem a tato se stanoví jako 0 % potlačení (kontrolní pokus).

Se stejnou PBD se po přidání testované substance indukuje agregace adrenalinem a průběh agregace se registruje. Stanoví se opět úhel 2. fáze proti horizontálám a poměr těchto obou úhlů udává % potlačení 2. fáze agregace trombocytů.

Pro srovnání použitý přípravek, kyselina acetylsalicylová vykazuje potlačení při koncentraci 10^{-4} mol 100 %. Při koncentraci 5×10^{-5} mol 0 %.

Výsledky:

Všechny substance se zkoušejí s agregací 5×10^{-5} mol.

Substance	% potlačení agregace
BM 13.177	100
BM 13.446	100
BM 13.441	100
BM 13.442	100
BM 13.443	100
BM 15.668	100
BM 13.432	20
BM 15.381	100
BM 13.179	20
BM 15.679	100
BM 15.691	10
BM 15.712	100
BM 15.685	100

Příklad provedení

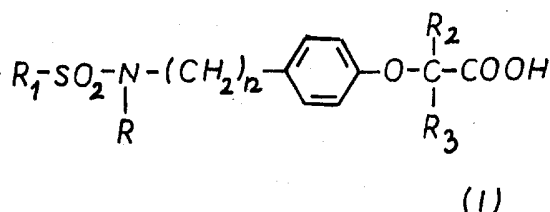
Rozpustí se 9,25 g (54 mmol) monomethylamidu kyseliny benzensulfonové v 75 ml triamidu kyseliny hexamethylfosforečné, přidá se 1,3 g (54 mmol) hydridu sodného (ve formě suspenze v minerálním oleji), míchá se 20 minut při 20 °C a pak se přidá 14,9 g (54 mmol) ethylesteru kyseliny 4-(2-bromomethyl)fenoxycetové, míchá se 24 hodin při 50 °C, ochladí se a vlije na ledovou vodu. Pomocí zředěné HCl se upraví pH na 3, potom se několikrát extrahuje toluenem. Toluenní fáze se promyje vodou a suší se síranem sodným. Pak se chromatografuje s toluenem na sloupci silikagelu a získá se 9,2 g (45 % teorie) žádaného esteru.

Z něho se hydrolýzou 1 N KOH v ethanolu získá kyselina 4-[2-(N-methylbenzensulfonfylamino)ethyl]fenoxycetová, teplota tání 103 až 104 °C (ethylacetát + + ligroin), výtěžek 91 % teorie.

Analogickým způsobem se z amidu kyseliny benzensulfonové a ethylesteru kyseliny 4-(2-bromomethyl)fenoxycetové získá ethylester kyseliny 4-[2-(benzensulfonfylamino)ethyl]fenoxycetové, teplota tání 68 až 70 st. Celsia.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů kyselin fenoxycetových karboxylových obecného vzorce I,



ve kterém značí

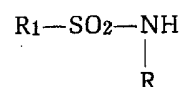
R vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₁ alkylovou skupinu s 1 až 16 atomy uhlíku, fenyl nebo naftyl, aralkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aralkenylovou skupinu s 2 až 3 atomy uhlíku v alkenylovém zbytku, jejichž aryl-

vý zbytek obsahuje 6 až 14 atomů uhlíku a je popřípadě alespoň jednou substituován hydroxylem, halogenem, trifluormethylem nebo alkylovými skupinami s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinami s 1 až 5 atomy uhlíku nebo acetylovými skupinami,

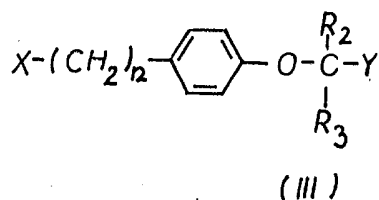
R₂ a R₃, které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

n značí čísla 0 až 3, jakož i jejich fyziologicky nezávadných solí, esterů a amidů, vyznačený tím, že se sulfonamid obecného vzorce II,



ve kterém

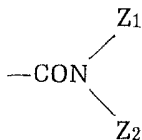
R a R₁ mají dříve uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,



ve kterém

R₂, R₃ a n mají dříve uvedený význam, X představuje halogen nebo sulfonátový zbytek,

Y značí skupinu —COOR₄, kde R₄ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo skupinu amidu kyseliny,



kde

Z₁ a Z₂ značí vodík, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku a fenyl, které jsou popřípadě substituované karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, karboxyalkoxyskupinou, alkoxykarbonyl-alkoxyskupinou, přičemž alkoxylové části obsahují 1 až 3 atomy uhlíku,

nebo zbytek, který se po provedené kondenzaci převede ve skupinu —COOR₄ nebo ve skupinu uvedeného amidu kyseliny, načež se popřípadě sloučeniny obecného vzorce I, kde R je vodík, alkylují na dusíku nebo se popřípadě získané kyselinové deriváty obecného vzorce I převedou ve volné kyseliny obecného vzorce I, nebo se popřípadě získané volné kyseliny obecného vzorce I esterifikují, převedou v amid nebo ve fyziologicky nezávadné soli.