



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235091
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 209/48

- (22) Přihlášeno 28 05 81
(21) (FV 940-82)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 06 81
(8004261-7) Švédsko
(40) Zveřejněno 28 01 83
(45) Vydáno 15 02 87

(72)

Autor vynálezu

ANDERSEN LARS HENRIK dr., HELSINKI,
HILDÉN LEIF ALBIN INGEMAR, NICKBY (Finsko)

(73)

Majitel patentu

MEDICS PHARMACEUTICAL COMPANY LTD., HELSINKI (Finsko)

(54) Způsob výroby nových taurinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových taurinových derivátů.

Taurin, kyselina 2-aminoethansulfonová se nachází v poměrně velkém množství v lidských tkáních. Zvláště vysoká koncentrace je ve slezině, ve svalech a v mozku, jak bylo uvedeno v publikaci Jacobsen J. C. a Smith L. J., Jr Physiol. Rev. 48, 424 až 511, 1968. Je nutno mít za to, že taurin je inhibiční látkou při přenosu v centrálním nervovém systému. Jeho úloha ještě není úplně objasněna. Sníženou koncentraci taurinu je možno prokázat u některých případů padoucnice. Taurin má přímý centrální protikřečový účinek u několika typů experimentální epilepsie, jak bylo popsáno v publikacích A. Barbeau a Donaldsou (Arch. Neurol. 11, 261 až 269, 1974) a R. Takahaski a Y. Nakane (Taurine and Neurological Disorders, 375 až 385, 1978). V těchto publikacích byla také popsána léčba nemocných s epilepsií taurinem.

Protože taurin je velmi hydrofilní sloučenina, je velmi nepravděpodobné, že zevně podávaný taurin by se mohl dostat do mozkové tkáně v dostatečném množství k vyvolání přímého protikřečového účinku u epileptických nemocných s neporušenou mozkovou bariérou. Z toho vyplývá, že je zapotřebí podávat taurin přímo do mozku

2

v případech, že je nutné dosáhnout účinné koncentrace proti křečím.

Deriváty taurinu, které je možno od taurinu přímo odvodit jsou obvykle více lipofilní než taurin, avšak mají také protikřečové účinky. Tyto účinky byly prokázány běžnými farmakologickými zkouškami. Je však možno předpokládat, že tyto látky by mohly být cenné při léčbě epilepsie. Tyto látky jsou také účinné proti arytmií.

Farmakologické působení taurinových derivátů je v literatuře jen velmi málo popsáno. Například v publikaci J. F. Mead a J. B. Koepfli (J. Org. Chem. 12, 295 až 297, 1947) je popsána výroba pantoyltaurinamidu a 2-ftalimido-N-bimethylethansulfonamid a zároveň účinek těchto látek na malárii. V publikaci R. Winterbottom a další, J. A. C. S. 69, 1393 až 1401, 1947 je popsána výroba 2-ftalimidoethansulfonamidu a 2-ftalimidethansulfondimethylamidu a testy na antibakteriální účinek těchto látek, které prokázaly, že tento účinek je velmi nízký.

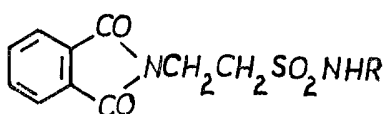
V publikaci J. W. Griffin a D. H. Hoy (J. Chem. Soc. 3334 až 3340, 1952) je popsána výroba 2-ftalimidoethansulfonylacetamidu.

Z publikací z poslední doby je možno uvést evropskou patentovou přihlášku číslo 0 002 675 (P. H. Chakrabarti, GAF Corporation, 1979), v níž se uvádí způsob výroby N-

-acyltaurinu, prostých solí, které se užívají pro smáčedla. Ve francouzském patentu č. 2 412 523 (P. Revnard, 1979) se popisuje injekční forma N-acetyltaurinu, která se snadno dostává přes bariéru do mozku.

V publikaci L. Feuer (Comp. Biochem. Physiol, 62 A, 995 až 997, 1979) je popsán účinek gamma-L-glutamyltaurinu, který je podobný účinku vitamínu A. V publikaci Liisa Ahtee a další (Proc. B. P. S., Brit. J. Pharmacol. 408P, 1979) je popsán účinek různých taurinových derivátů na centrální nervový systém u myši po intraperitoneálním podání. Bylo prokázáno, že N-pivaloyltaurin prochází mozkovou bariérou.

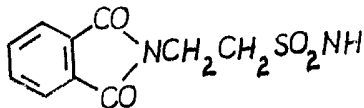
Předmětem vynálezu je způsob výroby nových taurinových derivátů obecného vzorce I



(I)

kde

R znamená methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou nebo n-butylovou skupinu, vyznačující se tím, že se uvede v reakci ftalimidoethansulfonamid obecného vzorce II



(II)

s alkylačním činidlem, například alkylhalogenidem obecného vzorce III



(III)

nebo alkylsíránem obecného vzorce



(IV)

kde

X znamená atom halogenu a

R má svrchu uvedený význam, při teplotě 50 až 100 °C pod zpětným chladičem v aprotickém rozpouštědle za přítomnosti anorganické nebo organické báze.

Čistota svrchu uvedených sloučenin byla prokázána chromatografií na tenké vrstvě. Byla také provedena elementární analýza, spektrum v infračerveném a ultrafialovém světle a NMR-spektrum.

Vynález bude osvětlen následujícím příklady:

Příklad 1

2-ftalimidoethansulfonpyrrolidid

2-ftalimidoethansulfonpyrrolidid je možno získat následujícím způsobem:

Směs 1,27 g 2-ftalimidoethansulfonamidu, 0,6 ml 1,4-dibrombutanu, 1,38 g uhlíčitanu draselného, 10 ml acetonitrilu a 0,05 g jodidu draselného se zahřívá po dobu 37 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem a za stálého míchání. Pak se k reakční směsi přidá 25 ml vody, 5 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 3 N a 15 ml methylenchloridu. Organická fáze se oddělí a promyje se nejprve 15 ml uhlíčitanu sodného o koncentraci 3 N a pak vodou, načež se vysuší a odpaří. Po promytí odparku ethanolem a překrystalování se získá 0,74 g pyrrolidinu o teplotě tání 177 až 179 °C. Výtěžek je 51 % teoretického množství.

Příklad 2

2-ftalimidoethansulfonmethyamid

Směs 1,27 g 2-ftalimidoethansulfonamidu, 0,30 ml dimethylsulfátu, 0,35 g uhlíčitanu draselného a 10 ml acetonitrilu se zahřívá za stálého míchání na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po půl hodině se přidá 0,18 ml dimethylsulfátu. Směs se nechá reagovat další hodinu a pak se přidá 20 ml vody, 5 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 3 N a 15 ml methylenchloridu. Organická fáze se promyje roztokem uhlíčitanu sodného a vodou a pak se vysuší a odpaří. Odparek se nechá překrystalovat z ethanolu, čímž se získá 0,39 g sulfonamidu o teplotě tání 139 až 141 °C. Výtěžek je 31 % teoretického množství.

Protikřečový účinek svrchu uvedených sloučenin byl studován na třech typech pokusné epilepsie. U myši byly vyvolávány křeče podkožním podáním pentylenetrazolu nebo strychninem nebo elektrickým drážděním proudem o intenzitě 50 mA podle publikace E. A. Swinyard, Assay of antiepileptic drug activity in experimental animals: Standard test in International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, oddíl 19, sv. 1: Anticonvulsant Drugs, 1972. Některé sloučeniny byly schopné zvíře chránit proti křečím při provádění všech tří typů zkoušek po perorálním podání i po intraperitoneálním podání. U všech zkoumaných látek se pohybovala hodnota ED₅₀ (dávka, účinná u 50 % ošetřených zvířat) v rozmezí 103 až >300 mg/kg, jak je uvedeno v následující tabulce I. Nebylo možno pozorovat žádný uklidňující účinek.

Tabulka I

Antiepileptická účinnost

Sloučenina	MES	Protikřečový účinek MET	STR
2-ftalimidoethansul- fonpyrrolidid	>300	>300	—
2-ftalimidoethansul- fonmethyamid	112	170	189
2-ftalimidoethansul- fon-n-butylamid	219	>300	—
2-ftalimidoethansul- fonethylamid	103	138	126
2-ftalimidoethansul- fonisopropylamid	130	>300	227
2-ftalimidoethansul- fon-n-propylamid	252	>300	>300

MES = maximální elektrošok

MET = metrazol (= pentylenetetrazol) prahová hodnota

STR = strychnin, prahová hodnota

Pro testy na antiarytmický účinek sloučenin bylo užito izolované promývané kryší srdce, které bylo připraveno metodou podle Langenderffa a izolovaná spontánně se stahující předsíň kryšího srdce, připravená podle publikace W. C. Holland a J. H. Burn, J. Brit. Med., sv. 1, 1031, 1958. Arytmie byla vyvolána nedostatkem draselných iontů nebo ekonitinem. Zřejmý antiarytmický účinek bylo možno prokázat pro řadu látek, jak

je zřejmé z následujících tabulek II a III. Některé ze sloučenin měly lepší účinek než srovnávací látky: lidokain, chinidin a propranolol. Kromě těchto pokusů in vitro byla užita i metoda in vivo, při níž byl sledován antiarytmický účinek svrchu uvedených sloučenin na morčatech, u nichž byla arytmie vyvolána quagainem. Při ošetření morčat novými sloučeninami bylo zapotřebí užít vyšších dávek quabainu, aby bylo arytmií vůbec možno vyvolat jak je zřejmé z tabulky IV. Propranolon, který byl užit jako srovnávací sloučenina vyvolával bradikardii, což nebylo možno pozorovat u sloučenin podle vynálezu.

Tabulka II

Účinek sloučenin podle vynálezu na arytmií vyvolanou nedostatkem K^+ u promývaného Langenderffova kryšího srdce

Sloučenina	N	Koncentrace M	Vznik arytmie % změny v čase
lidokain	5	10^{-4}	+30,9
2-ftalimidoethansul- fonpyrrolidid	3	10^{-4}	+ 0,2
2-ftalimidoethansul- fonmethyamid	3	10^{-4}	+22,7
2-ftalimidoethansul- fon-n-butylamid	4	10^{-4}	+ 4,9
2-ftalimidoethansul- fonethylamid	2	10^{-4}	— 4,7
2-ftalimidoethansul- fonisopropylamid	2	10^{-4}	—10,1
2-ftalimidoethansul- fon-n-propylamid	3	10^{-4}	+10,3

Tabulka III

Schopnost chránit proti arytmii u spontánně se stahující krysy předsíně po podání $2,5 \times 10^{-5}$ M aconitin

Sloučenina	N	Koncentrace M	Vznik arytmie	
			Doba v s $\pm$ SE	sek.
Kontrola	8	—	207 $\pm$ 8	
Guinidin	3	5×10^{-4}	267 $\pm$ 71	+ 71
Guinidin	7	1×10^{-4}	450 $\pm$ 59	+243
Guinidin	2	5×10^{-5}	225 $\pm$ 20	+ 18
propranolol	2	5×10^{-4}	105 $\pm$ 50	—102
propranolol	3	1×10^{-4}	325 $\pm$ 16	+118
propranolol	3	5×10^{-5}	301 $\pm$ 80	+ 94
propranolol	2	1×10^{-5}	245 $\pm$ 50	+ 38
Lidokain	2	5×10^{-4}	95 $\pm$ 45	—112
Lidokain	2	1×10^{-4}	295 $\pm$ 75	+ 88
Lidokain	2	5×10^{-5}	335 $\pm$ 5	+128
Lidokain	2	1×10^{-5}	200 $\pm$ 35	— 7
2-ftalimidoethansul- fonmethyramid	2	1×10^{-3}	>900	> +693
2-ftalimidoethansul- fonmethyramid	3	5×10^{-4}	420 $\pm$ 53	+213
2-ftalimidoethansul- fonmethyramid	3	1×10^{-4}	445 $\pm$ 85	+238
2-ftalimidoethansul- fonmethyramid	3	5×10^{-5}	290 $\pm$ 52	+ 83
2-ftalimidoethansul- fonethyramid	3	1×10^{-4}	751 $\pm$ 49	+544
2-ftalimidoethansul- fonethyramid	3	$5,5 \times 10^{-5}$	326 $\pm$ 171	+119
2-ftalimidoethansul- fonethyramid	3	5×10^{-5}	160 $\pm$ 55	— 47
2-ftalimidoethansul- fon-n-propylamid	3	5×10^{-4}	441 $\pm$ 59	+234
2-ftalimidoethansul- fon-n-propylamid	4	1×10^{-4}	488 $\pm$ 45	+281
2-ftalimidoethansul- fon-n-propylamid		5×10^{-5}	278 $\pm$ 94	+ 71
2-ftalimidoethansul- fonisopropylamid	4	1×10^{-4}	900	+693
2-ftalimidoethansul- fonisopropylamid	3	5×10^{-5}	676 $\pm$ 27	+469
2-ftalimidoethansul- fonisopropylamid		1×10^{-5}	225 $\pm$ 17	+ 18
2-ftalimidoethansul- fon-n-butylamid	3	1×10^{-3}	900	+693
2-ftalimidoethansul- fon-n-butylamid	3	5×10^{-4}	508 $\pm$ 120	+301
2-ftalimidoethansul- fon-n-butylamid	3	1×10^{-4}	258 $\pm$ 114	+ 51

Tabulka IV

Schopnost sloučenin chránit proti vzniku arytmie morče po infúzi quebainu 20 $\mu\text{g/kg/min}$.

Sloučenina	N	Dávka mg/kg iv	HR, 0-hodnota	Stahy/min. $\pm$ SE 5 min. po podání sloučeniny	Dávka quebainu v $\mu\text{g/kg} \pm \text{SE}$, vyvolávající arytmii asystolii	
Kontrola	13	—	326 $\pm$ 10	—	175 $\pm$ 7	289 $\pm$ 11,1
propranolol	3	1	280 $\pm$ 17	219 $\pm$ 7	240 $\pm$ 5 ^{xx}	363 $\pm$ 11 ^{xx}
propranolol	3	3	293 $\pm$ 17	238 $\pm$ 14	295 $\pm$ 35 ^x	435 $\pm$ 24 ^{xx}
propranolol	5	6	301 $\pm$ 10	206 $\pm$ 6	269 $\pm$ 39 ^x	418 $\pm$ 34 ^x
2-ftalimidoethan- sulfonmethyamid	2	6	261 $\pm$ 45	255 $\pm$ 51	188 $\pm$ 17	345 $\pm$ 20
2-ftalimidoethan- sulfonmethyamid	2	12	369 $\pm$ 30	399 $\pm$ 22	195 $\pm$ 15	265 $\pm$ 50
2-ftalimidoethan- sulfonethyamid	2	3	332 $\pm$ 22	332 $\pm$ 16	175 $\pm$ 5	318 $\pm$ 22
2-ftalimidoethan- sulfonethyamid	1	6	285	270	150	360
2-ftalimidoethan- sulfon-n-propyl- amid	2	2	229 $\pm$ 34	243 $\pm$ 18	165 $\pm$ 10	272 $\pm$ 27
2-ftalimidoethan- sulfon-n-propyl- amid	2	3	286 $\pm$ 55	294 $\pm$ 45	160 $\pm$ 10	322 $\pm$ 62
2-ftalimidoethan- sulfonisopropyl- amid	2	3	321 $\pm$ 39	312 $\pm$ 27	197 $\pm$ 32	297 $\pm$ 27
2-ftalimidoethan- sulfonisopropyl- amid	1	6	303	291	155	290
2-ftalimidoethan- sulfon-n-butyl- amid	1	3	210	213	175	340
2-ftalimidoethan- sulfon-n-butyl- amid	2	6	256 $\pm$ 19	256 $\pm$ 43	200 $\pm$ 0 ^x	382 $\pm$ 37

^x p < 0,05,

^{xx} p < 0,01

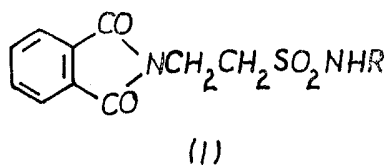
Účinek sloučenin podle vynálezu na centrální nervový systém byl sledován u myší. Bylo užito pokusu s otáčející se tyčinkou podle publikace N. W. Dunham a T. S. Miya, J. Am. Pharm. Assoc. 54, 208, 1957 pro sledování pohybové koordinace. Pro všechny zkoumané látky byla hodnota TD₅₀ (dávka, při níž 50 % zvířat spadne z tyčinky) vždy vyšší než protikřečová dávka ED₅₀ (dávka, která zabrání vzniku křečí u 50 % pokusných zvířat). Přestože nebylo možno prokázat v průběhu těchto pokusů žádný uklidňující účinek, byl u myší prodloužen spánek, vyvolaný hexabarbiturátem po po-

dání těch pokusných sloučenin, které měly protikřečový účinek.

Při pokusu s horkou destičkou podle publikace P. A. J. Janssen a A. Jagenau, J. Pharm. Pharmacol. 13, 513, 1957 nebylo možno prokázat u myší žádný analgetický účinek. Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu neměly žádný močopudný účinek na anestetizovaných krysách a neměly také žádný vliv na krevní oběh u krys s normálními hodnotami krevního tlaku, anestetizovaných urethanem. Sloučeniny jsou netoxické, hodnota LD₅₀ u myší je při perorálním podání vyšší než 2 g/kg.

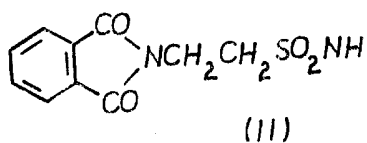
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových taurinových derivátů obecného vzorce I



kde

R znamená methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou nebo n-butylovou skupinu, vyznačující se tím, že se uvede v reakci ftalimidoethansulfonamid obecného vzorce II



s alkylačním činidlem, například alkylhalogenidem obecného vzorce III



nebo alkylsíránem obecného vzorce



kde

X znamená atom halogenu a

R má svrchu uvedený význam, při teplotě 50 až 100 °C pod zpětným chladičem v aprotickém rozpouštědle za přítomnosti anorganické nebo organické báze.