



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

MKP C07c 93/24

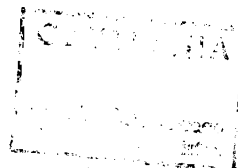
Zgłoszono: 28.04.73 (P. 183229)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Int. Cl.<sup>2</sup> C07C 93/24

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.74

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1978



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek  
Gyára R.T., 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 lub 3, A i B razem z atomem węgla, z którym są połączone, tworzą pierścień cykloalkilowy o 3—7 atomach węgla. W zakres 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 np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy lub izobutylowy 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 np. rodnik metoksylowy, etoksylowy, izopropoksylowy itd. Określenie „atom chlorowca”, jeżeli rodnik ten jest inercyjny, oznacza dowolny atom chlorowca, to jest chloru, bromu, jodu lub fluorku. Zasadowe estry wytwarzane sposobem według wynalazku tworzą z kwasami sole addycyjne. Do wytwarzania takich soli stosuje się kwasy nieorganiczne, np. kwas solny, siarkowy, azotowy lub fosforowy, albo kwasy organiczne, np. kwas octowy, mlekowy, cytrynowy, maleinowy, winowy lub etylenodwusulfonowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, a między innymi

2

zdolność miejscowego znieczulania, przeciwdziałania migotaniu i niemiaryowości.

Szczególnie cenne właściwości mają następujące związki wytwarzane sposobem według wynalazku:

- 5 ester N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzooesowym,
- ester N-3-hydroksypropylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4-dwumetoksybenzooesowym,
- 10 ester N-3-hydroksypropylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzooesowym,
- ester N-2-hydroksyetylo-N-cykloheptyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzooesowym,
- 15 3,4,5-trójmetoksybenzoosan N-2-cyklopentyloaminoetylowy,
- 2-chloro-5-sulfamoiłobenzoosan N-2-cykloheksyloaminoetylowy,
- 3-sulfamoił-4-chlorobenzoosan N-2-cykloheksyloaminoetylowy,
- 20 3-nitro-4-chloro-5-sulfamoiłobenzoosan N-2-cykloheksyloaminoetylowy,
- 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoosan N-2-cykloheksyloaminoetylowy,
- 2,4-dwuchlorobenzoosan N-2-cykloheksyloaminoetylowy i sole addycyjne tych związków z kwasami, zwłaszcza chlo-
- 25 rowodorki 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 kwasów p-alkoksybenzooesowych 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 (1937) 66, 1738, 1747, 1753 (1944); 67, 933 (1945); opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 2 363 018, 2 363 083 i 2 339 914; Arzneimitel-Forschung 17, 1491 (1967).

Ostatnio, w opisie patentowym Republiki Federalnej Niemiec DOS nr 1802656 opisano substancje, spośród których chlorowoderek 3 4,5-trójmetoksybenzoesanu 3-(3,3-dwufenylopropyloamino)-propyłu 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 rozszerzenie 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 przez przegrupowywanie w środowisku kwaśnym związku o ogólnym wzorze 2, w którym n, Ac, A i B mają wyżej podane znaczenie. Otrzymane zasadowe estry przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne lub z otrzymanych soli addycyjnych uwalnia estry.

Proces przemieszczenia grupy acylowej w amidzie kwasowym o ogólnym wzorze 2 prowadzi się w środowisku kwaśnym, korzystnie w obecności kwasu mineralnego, zwłaszcza kwasu solnego. Amidy kwasowe o ogólnym wzorze 2 są izomerami zasadowych estrów o ogólnym wzorze 1. Przeprowadzanie amidów o wzorze 2 w związki o wzorze 1 korzystnie odbywa się bez wyosabniania amidów kwasowych z mieszaniny reakcyjnej. W tym celu, do mieszaniny powstałej w wyniku reakcji aminoalkoholu o wzorze 3 z halogenkiem kwasowym o wzorze Ac-X w obecności środka wiążącego kwas, np. trójetyloaminy, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, zawierającej odpowiedni amid kwasowy o wzorze 2, wprowadza się kwas solny. W środowisku octanu etylu wytrąca się sól odpowiedniego estru zasadowego o ogólnym wzorze 1, przeważnie w postaci krystalicznej.

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, np. przez reakcje związku o ogólnym wzorze 1 z odpowiednim kwasem, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego. Z soli można uwalniać związki o wzorze 1 działając alkalicznie, a sole z kwasami nie nadające się do stosowania w lecznictwie można przeprowadzać znanymi sposobami w sole farmakologicznie dopuszczalne.

Związki o ogólnym wzorze 2 wytwarza się przez reakcję halogenu kwasowego o ogólnym wzorze Ac-X z amino-

alkoholem o wzorze ogólnym 3, w obecności środka wiążącego kwas.

Jak wyżej wspomniano, związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają między innymi zdolności miejscowego znieczulania, przeciwdziałają migotaniu i niemiarowości. Poniżej opisane 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 chloralozy 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 Lock'a w temperaturze 32° i określa ich samorzutną 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 cardiae 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 podane w tablicach 3A i 3B.

Tablica 2

Nazwa związku	Dawka mg/kg/ /i.v.	n	Pęcznienie włókien w przedsonku			Pęcznienie włókien w komorze		
			Wartość podstawowa	Wartość zmieniona	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 pęcznienia		
			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	Odchylenia od wartości podstawowej	Wartość podstawowa	Wartość zmieniona	Odchylenia 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

## 4. Działanie miejscowo znieczulające.

Zdolność miejscowego znieczulania, charakterystyczna dla większości środków zapobiegających migotaniu, badano na wyosobnionym nerwie kulszowym żab. Jako miarę zdolności miejscowego znieczulenia przyjmowano dawkę badanego związku, która powodowała zmniejszenie o 50% amplitudy potencjału czynnościowego, powstającego przy pobudzeniu nerwu. Wyniki w postaci tej wartości ED<sub>50</sub> podano w tablicy 4.

Tablica 4

Nazwa związku	Stężenie mg/l	n	Zmniejszenie potencjału działania — Amplitudy nerwu iszajowego %	ED <sub>50</sub> (mg/ml)
1	0,1	2	37	0,71
	0,5	4	48	
	5	4	83	
2	0,5	6	47	0,57
	1	4	58	
	2,5	5	79	

## 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 LD<sub>50</sub> oznaczono 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.

Tablica 5

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

W tablicy 6 podano zestawienie nazw związków, wytwarzanych sposobem według wynalazku i ich numery stosowanych w tablicach 1—4 i w przykładach.

Tablica 6

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

Zawartość siarki w związku nr 11 wynosi:

obliczona	7,25%
znaleziona	7,38%

Zawartość chloru podana w tablicy 8 dla związków 9, 11 i 14 oznacza całkowitą zawartość tego pierwiastka.

#### Zastrzeżenia patentowe

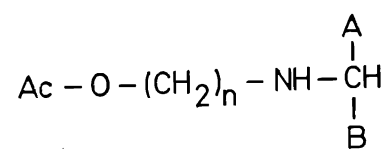
1. Sposób wytwarzania nowych, zasadowych estrów o ogólnym wzorze 1, w którym Ac oznacza grupę benzoilową podstawioną co najmniej 2 atomami chlorowca, niższym rodnikiem alkilowym, niższym rodnikiem alkoksylowym, grupą hydroksylową, grupą nitrową i/lub grupą sulfamoidową, n oznacza całkowitą liczbę 2 lub 3, 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 n, Ac, A i B mają wyżej podane znaczenie, poddaje się przegrupowaniu w kwaśnym środowisku, 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.

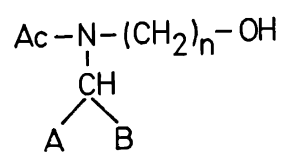
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności co najmniej jednego równoważnika związku protonowego.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym** że reakcję prowadzi się wobec gazowego chlorowodoru.

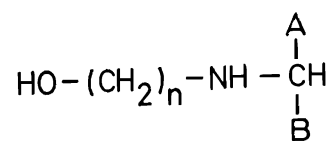
4. Sposób według zastrz. 2 albo 3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku, korzystnie w octanie etylu.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3