



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

Zgłoszono: 28.04.73 (P. 162199)

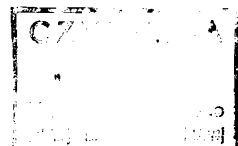
Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.74

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1978

MKP C07c 93/24

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



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyogyszer-és Vegyészeti Termekek  
Gyara 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 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 na przykład 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 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, np. kwas solny, siarkowy, 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

2

zdolność miejscowego znieczulania, przeciwdziałania migotaniu i niemiarowości.

Szczególnie cenne właściwości mają następujące związki wytwarzane sposobem według wynalazku: ester N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3, 4, 5-trójmetyksybenzoesowym,  
5 ester N-3-hydroksypropylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4-dwumetyksybenzoesowym,  
ester N-3-hydroksypropylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetyksybenzoesowym,  
10 3,4,5-trójmetyksybenzoesan N-2-cyklopentyloaminoetylowy,  
2-chloro-5-sulfamoiłobenzoesan N-2-cykloheksyloaminoetylowy,  
3-sulfamoił-4-chlorobenzoesan N-2-cykloheksyloaminoetylowy,  
15 3-nitro-4-chloro-5-sulfamoiłobenzoesan N-2-cykloheksyloaminoetylowy,  
3,5-dwumetyksy-4-hydroksybenzoesan N-2-cykloheksyloaminoetylowy,  
20 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 kwasów p-alkoksybenzoesowych z aminooetanolem, 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-aminobenzoowego, przy czym estry kwasu p-aminobenzoowego 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 2 363 018 2 363 083 i 2 339 914; Arzneimittel-Forschung 17, 1491 (1967).

Ostatnio, w opisie patentowym Republiki Federalnej Niemiec DOS nr 1 802 656 opisano substancje, spośród których chlorowodorek 3,4,5-trójetoksybenzoesanu 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 reakcję związku o ogólnym wzorze 2, w którym Ac ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym A, B i n mają wyżej podane znaczenie. X w powyższych wzorach oznacza grupę hydroksylową, atom chlorowca lub grupę o wzorze 4, a Y oznacza grupę hydroksylową lub O-metal, albo X oznacza grupę O-metal, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę sulfoniloksylogową. Otrzymane zasadowe estry przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne lub z otrzymanych soli addycyjnych uwalnia estry.

Prowadząc proces sposobem według wynalazku, kwas karboksylowy lub jego halogenek o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji z aminoalkoholem o ogólnym wzorze 3 lub z solą tego związku. Podstawnik X jako atom chlorowca we wzorze 2 oznacza korzystnie atom chloru. Związek o wzorze 3 można również wytwarzać in situ. Proces ten przebiega korzystnie, jeżeli reakcję z solą aminoalkoholu, zwłaszcza z chlorowcowodorkiem, a najkorzystniej z chlorowodorkiem, prowadzi się bez użycia rozpuszczalnika, utrzymując mieszaninę reakcyjną w stanie stopionym.

Reakcję prowadzi się w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze 50–130°C, zwłaszcza 70–100°C. Wyosabnianie chlorku kwasowego jest niekiedy zbędne i sól aminoalkoholu dodaje się bezpośrednio do mieszaniny reakcyjnej użytej do wytwarzania chlorku kwasowego. Można też sól aminoalkoholu o ogólnym wzorze 3 estyfikować kwasem o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza grupę wodorotlenową. W takim przypadku reakcję prowadzi się korzystnie w obecności kwaśnego katalizatora. Jako katalizator można stosować zwłaszcza organiczny kwas sulfonowy na przykład kwas p-toluenosulfonowy. Reakcję estyfikacji prowadzi się korzystnie w obecności organicznego rozpuszczalnika, takiego jak na przykład acetonitryl, chlorowcowane węglowodory lub węglowodory aromatyczne, takie jak benzen, w temperaturze podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Proces prowadzi się korzystnie w ten sposób, że sól aminoalkoholu o ogólnym wzorze 3 wytwarza się in situ. W tym celu, do roztworu aminoalkoholu o wzorze 3 w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, np. w octanie etylu, wprowadza się gazowy chlorowódor. Halogenek kwasu o ogólnym wzorze 2 można dodawać do mieszaniny reakcyjnej przed lub po wytworzeniu soli.

Gdy we wzorze 2 X oznacza grupę O-metal, to jest to, korzystnie sól metalu alkalicznego, na przykład sól sodowa lub potasowa. Metal może być też metalem wielowartościowym, o wartościowości n i wówczas z takim atomem metalu związane jest n reszt kwasowych.

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 alkali, 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 niemiarności. Poniżej opisano próby, wykazujące farmakologiczne właściwości tych związków.

1. Usuwanie niemiarności 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 niemiarność 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 5.

Tablica 1

| Numer badanego związku | Dawka związku kg/kg in vivo | Liczba prób | Okres zaniku niemiarności 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 do otrzewnowo 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 ketom dożylnie i ustala, w jakim stopniu podwyższają one próg migotania (British J. Pharmacol. 17, 167 (1961)). Wyniki prób podano w tablicy 2.

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 2

| Nazwa związku | Dawka mg/kg i.v. | n  | Pęcznienie włókien w przedsionku |                        |                                      | Pęcznienie włókien w komorze |                   |                                      |
|---------------|------------------|----|----------------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------------|
|               |                  |    | Wartość podstawowa (mA)          | Wartość zmieniona (mA) | Odchylenie od wartości podstawowej % | Wartość podstawowa           | Wartość zmieniona | Odchylenie od wartości podstawowej % |
| 1<br>=        | 2                | 5  | 0,88                             | 1,02                   | +16                                  | 0,88                         | 0,97              | +10                                  |
| 2<br>=        | 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                                  |

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 uwidacznia przedłużenie okresu refrakcji. Wyniki prób podano w tablicach 3A i 3B.

4. Działanie miejscowo znieczulające. Zdolność miejscowego znieczulenia, charakterystyczną dla większości

Tablica 4

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

Tablica 3/A

| 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<br>=        | 5<br>10         | 4<br>4 | 133<br>142                      | 121<br>115        | -9<br>-19                            | 0,27<br>0,20                      | 0,32<br>0,21      | +18<br>+5                            |
| 2<br>=        | 5<br>10         | 4<br>4 | 137<br>150                      | 134<br>120        | -9<br>-20                            | 0,30<br>0,37                      | 0,39<br>0,62      | +30<br>+68                           |

Tablica 3/B

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

5. Toksyczność. Ostrą toksyczność związków wytwarzanych sposobem według wynalazku oznaczono na szczurach o masie ciała 150–200 g. Dawkę związku w ilości 0,2 ml/100 g wstrzykiwano do żyły ogonowej w ciągu powyżej 5 sekund. Toksyczność  $LD_{50}$  oznaczano na podstawie liczby szczurów, które nie przeżyły 24 godzin od chwili dokonania próby. Próby te prowadzone metodą opisaną w J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99/1949. Wyniki podano w tablicy 5.

Tablica 5

| Numer badanego związku | Toksyczność $LD_{50}$ mg/kg |
|------------------------|-----------------------------|
| 1                      | 28 (22–34)                  |
| 2                      | 57 (47–69)                  |

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

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    |
| 13            | chlorowodorek estru N-2-hydroksyetylo-N-cykloheptyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym |
| 16            | chlorowodorek 3,4,5-trójmetoksybenzoesanu N-2-cyklopentyloaminoetylowego                        |
| 17            | chlorowodorek 2-chloro-5-sulfamoiobenzoesanu N-2-cykloheksyloaminoetylowego                     |
| 18            | chlorowodorek 3-sulfamoiolo-4-chlorobenzoesanu N-2-cykloheksyloaminoetylowego                   |
| 19            | chlorowodorek 3-nitro-4-chloro-5-sulfamoiobenzoesanu N-2-cykloheksyloaminoetylowego             |
| 20            | chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesanu N-2-cykloheksyloaminoetylowego                |
| 22            | chlorowodorek 2,4-dwuchlorobenzoesanu N-2-cykloheksyloaminoetylowego                            |

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 nośnik stosuje się na przykład talk, stearynian magnezu, węgiel wapnia, skrobię, wodę, glikole polialkilenowe itp. Środki te mogą mieć postać stałą, taką jak tabletki, kapsułki lub drażetki, postać półstałą, na przykład maść, 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. 6,92 g chlorku 3,4,5-trójmetoksybenzoilu i 5,4 g chlorowodoru cykloheksyloaminoetanolu miesza się na sucho i ogrzewa w ciągu 1 godziny na łaźni wodnej, przy czym wywiązuje się chlorowódor. Po ochłodzeniu mieszaninę rozciera się z 25 ml bezwodnego etanolu i odsacza, otrzymując 9,9 g chlorowodoru estru N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym o temperaturze topnienia 203–208°C. Produkt przekrystalizowany z bezwodnego etanolu topnieje w temperaturze 207–209°C.

Analiza produktu: %C %H %N %Cl  
obliczono 58,15 7,56 3,75 9,5  
znaleziono 57,56 7,63 4,34 9,65

Przykład II. Mieszaninę 2,0 kwasu 3,4,5-trójmetoksybenzoesowego, 1,8 g chlorowodoru cykloheksyloaminoetanolu i 4,0 g kwasu p-toluenosulfonowego w 40 ml benzenu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, po czym chłodzi i wytrząsa najpierw z 15% roztworu węgla sodowego, a następnie z 10% roztworu kwasu solnego. Z roztworu w kwasie solnym wydzielają się kryształy o barwie białej, będące chlorowodorkiem estru N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym. Produkt topnieje w temperaturze 207–208°C.

Przykład III. 2,86 g cykloheksyloaminoetanolu rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego octanu etylu i przez roztwór przepuszcza gazowy chlorowódor aż do otrzymania wartości pH=1. Do otrzymanego roztworu dodaje się przez sączek 4,61 g chlorku 3,4,5-trójmetoksybenzoilu i mieszając utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, po czym chłodzi i odsacza kryształiczny produkt. Otrzymuje się 6,9 g chlorowodoru estru N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym o temperaturze topnienia 206–208°C.

Przykład IV. 2,86 g cykloheksyloaminoetanolu i 2,02 g trójetyloaminy rozpuszcza się w 30 ml bezwodnego octanu etylu i do roztworu utrzymywanego w stanie wrzenia wkrapla się mieszając roztwór 4,6 g chlorku 3,4,5-trójmetoksybenzoilu w 20 ml bezwodnego octanu etylu, po czym mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin i następnie chłodzi, odsacza osad i przemywa go octanem etylu. Roztwór w octanie etylu nasycy się gazowym chlorowodorem i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi i odsacza kryształy o barwie białej. Otrzymuje się chlorowodorek estru N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym o temperaturze topnienia 208–210°C.

Przykład V. 19,8 g kwasu 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesowego zalewa się 80 ml benzenu i dodaje 12,0 g chlorku tionylu i 5 kropel pirydyny. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 80°C aż do ustania wydzielania się gazu, po czym chłodzi, dodaje 17,7 g chlorowodoru cykloheksyloaminoetanolu i utrzymuje w stanie wrzenia na łaźni wodnej aż do ustania wydzielania się gazu. Mieszaninę chłodzi się, odsacza kryształiczny produkt i odbarwiając węglem aktywowanym przekrystalizowuje go z bezwodnego etanolu. Otrzymuje się chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoesanu N-2-cykloheksyloaminoetylu o temperaturze topnienia 211°C.

Przykład VI. 2,12 g kwasu 3,4,5-trójmetoksybenzoesowego zalewa się 10 ml toluenu, dodaje 1,19 g chlorku tionylu i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia aż do

ustania wydzielania się gazów. Otrzymany roztwór, dodaje się do zawiesiny 1,8 g chlorowodoru cykloheksyloaminoetanolu w 3 ml toluenu i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną aż do ustania wydzielania się gazu. Następnie roztwór chłodzi się, odsącza, przemycza bezwodnym etanolem i odbarwiając węglem aktywowanym przekrystalizowuje z 96% etanolu. Otrzymuje się chlorowoderek estru N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym, o temperaturze topnienia 210°C.

Przykład VII. 6,5 g chloru 2-chloro-5-sulfamiloibenzoilu i 4,4 g chlorowodoru cykloheksyloaminoetanolu w 50 ml bezwodnego octanu etylu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje i pozostałość przekrystalizowuje z metanolu, odbarwiając węglem aktywowanym. Otrzymuje się chlorowoderek estru N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy o temperaturze topnienia 216°C.

Przykład VIII. 1,7 g soli sodowej kwasu 3,4,5-trójmetoksybenzoesowego, 1,45 g chlorowodoru N-2-chloroetylo-N-cykloheksyloaminy i kilku kryształów jodu sodowego traktuje się 30 ml dwumetyloformamidu i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 24 godzin, po czym chłodzi, odsącza kryształy i przesącz odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z 96% etanolu, odbarwiając węglem aktywowanym. Otrzymuje się chlorowoderek estru N-

-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowym o temperaturze topnienia 208—210°C.

Przykład IX. Do roztworu 0,8 g N,N'-karbonyldwuimidazolu w 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się chłodząc roztwór 1,05 g kwasu 3,4,5-trójmetoksybenzoesowego w 20 ml bezwodnego czterowodorofuranu, po czym miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, w ciągu 45 minut w temperaturze 50°C i następnie odparowuje. Do olejistej pozostałości dodaje się 0,8 g chlorowodoru cykloheksyloaminoetanolu i 20 ml bezwodnego toluenu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym chłodzi i odsącza wytworzony krystaliczny produkt. Produkt ten przekrystalizowuje się z etanolu, odbarwiając węglem aktywowanym i otrzymuje się chlorowoderek estru N-2-hydroksyetylo-N-cykloheksyloaminy z kwasem 3,4,5-trójmetoksybenzoesowego o temperaturze topnienia 208—210°C.

Sposobami analogicznymi do opisanych w powyższych przykładach wytwarza się związki o wzorze 1 podane w tablicy 7. Wyniki analizy tych związków podano w tablicy 8.

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.

Tablica 7

| Numer związku | Ac                                   | n | A B         | Sposób według przykładu | Temperatura topnienia związku °C |
|---------------|--------------------------------------|---|-------------|-------------------------|----------------------------------|
| 1             | 3,4,5-trójmetoksybenzoil             | 2 | cykloheksyl | I                       | 209—211                          |
| 3             | 3,4-dwumetoksybenzoil                | 3 | cykloheksyl | VI                      | 176—178                          |
| 4             | 3,4,5-trójmetoksybenzoil             | 3 | cykloheksyl | VI                      | 173—174                          |
| 5             | 3,4,5-trójmetoksybenzoil             | 2 | cykloheptyl | VI                      | 176—180                          |
| 8             | 3,4,5-trójmetoksybenzoil             | 2 | cyklopentyl | VI                      | 166                              |
| 9             | 2-chloro-N-sulfamiloibenzoil         | 2 | cykloheksyl | VIII                    | 216                              |
| 10            | 3-sulfamilo-4-chlorobenzoil          | 2 | cykloheksyl | VII                     | 259                              |
| 11            | 3-nitro-4-chloro-5-sulfamiloibenzoil | 2 | cykloheksyl | VII                     | 250                              |
| 12            | 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzoil     | 2 | cykloheksyl | VII                     | 211                              |
| 14            | 2,4-dwuchlorobenzoil                 | 2 | cykloheksyl | II                      | 209                              |

Tablica 8

| Numer związku | 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       |
| 3             | 60,4                 | 60,9       | 7,98      | 8,01       | 3,92      | 4,04       | 9,91      | 9,88       |
| 4             | 58,03                | 59,5       | 7,79      | 7,79       | 3,61      | 3,64       | 9,14      | 8,91       |
| 5             | 58,79                | 58,26      | 7,79      | 7,9        | 3,61      | 3,31       | 9,14      | 8,9        |
| 8             | 56,85                | 55,96      | 7,29      | 7,27       | 3,9       | 4,07       | 9,87      | 9,62       |
| 9             | 45,33                | 45,2       | 5,58      | 5,5        | 7,05      | 7,09       | 17,85     | 17,88      |
| 10            | 45,34                | 45,91      | 5,58      | 5,64       | 7,05      | 7,22       | 8,92      | 8,36       |
| 11            |                      |            |           | xx         | 9,50      | 9,56       | 16,03     | 16,47      |
| 12            | 56,84                | 57,05      | 7,29      | 7,15       | 3,9       | 4,26       | 9,87      | 9,79       |
| 14            | 51,08                | 51,91      | 5,71      | 5,80       | 3,97      | 3,95       | 30,16     | 30,55      |

## 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 farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Ac ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym A, B i n mają wyżej podane znaczenie, X w powyższych wzorach oznacza grupę hydroksylową, atom chlorowca lub grupę o wzorze 4, a Y oznacza grupę hydroksylową lub 0-metal, albo X oznacza grupę 0-metal, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę sulfonyloksylową, 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 chlorek kwasu o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji z solą aminoalkoholu o ogólnym wzorze 3.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50—130°C, korzystnie w temperaturze 70—100°C.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlo-

rek kwasu o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji z solą aminoalkoholu o ogólnym wzorze 3 w środowisku organicznego rozpuszczalnika, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorek kwasu o ogólnym wzorze 2 bez wyosabniania go z mieszaniny reakcyjnej poddaje się reakcji z solą aminoalkoholu o ogólnym wzorze 3 w środowisku organicznego rozpuszczalnika.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się sól aminoalkoholu o ogólnym wzorze 3 wytworzoną in situ w mieszaninie reakcyjnej.

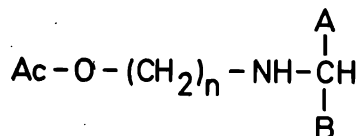
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję chlorku kwasowego o ogólnym wzorze 2 z aminoalkoholem o ogólnym wzorze 3, w środowisku organicznego rozpuszczalnika, prowadzi się stosując dodatek kwasu, korzystnie przepuszczając przez mieszaninę reakcyjną gazowy chlorowódór.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza grupę hydroksylową, estryfikuje się za pomocą soli aminoalkoholu o ogólnym wzorze 3 w obecności mocnego kwasu.

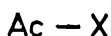
9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że jako mocny kwas stosuje się kwas sulfonowy.

10. Sposób według zastrz. 8 albo 9, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

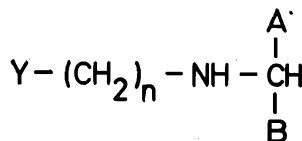
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku.



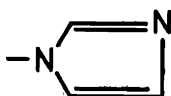
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4