

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY | 91 762

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 11.10.73 (P. 174743)

Pierwszeństwo: 13.10.72 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP 07c 143/80

Int. Cl.² C07C 143/80

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych 4-fenilo-eterów kwasów 3-amino-5-sulfamoilo-benzoesowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 4-feniloeterów kwasów 3-amino-5-sulfamoilo-benzoesowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy lub 2-alkenylowy o 4 lub 5 atomach węgla, rodnik cyklopropylometylowy, benzyłowy lub furfuryłowy, X oznacza atom tlenu lub siarki, oraz soli tych związków.

Rodnik R oznacza n-, i- albo II-rzęd.-butyl, n- albo i-pentyl, neopentyl, metyllil albo 2-butenyl.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują cenne właściwości farmakologiczne, w szczególności moczopędne, ułatwiają wydalanie jonów sodu i chloru z moczem, o szybkim rozpoczęciu działania i wysokich wartościach wydalania moczu, ale niskich wartościach wydalania potasu. Te efekty farmakologiczne można wykazać w próbach ze zwierzętami, na przykład u ssaków, jak szczury, lub psy, użytymi jako wzorce próbne. W badaniach tych podaje się związki według wynalazku na przykład za pomocą kapsułek żelatynowych, psom, albo w postaci wodnych roztworów lub zawiesin skrobiowych przez zgłąbnyk żołądkowy szczurom. Zastosowana dawka doustna wynosi 0,01–50 mg/kg/dzień, korzystnie około 0,1–10 mg/kg/dzień, w szczególności około 0,5–5 mg/kg/dzień. Równocześnie zwierzęta doświadczalne mogą otrzymywać z amoniakiem lub aminami. Odpowiednie aminy stanowią na przykład jedno-, dwu- albo trójniższe alkiloaminy jedno-, dwu- albo trójcykloaminy, jedno-, dwu- albo trójcyklo-alkilo-niższealkiloaminy. Mocz zbiera się wtedy, na przykład w odstępach 2 godzin, z cewnikiem lub bez i określa się jego objętość, zawartość sodu, potasu i chlorków. Otrzymane wartości porównuje się z wartościami dla takich samych zwierząt nietraktowanych lub traktowanych jedynie roztworem chlorku sodu. Oprócz zastosowania jako środki przeciwko obrzękom można stosować związki według wynalazku również jako produkty pośrednie do wytwarzania innych wartościowych związków lub preparatów, w szczególności skutecznych farmakologicznie, na przykład do leczenia nadciśnienia.

Szczególnie skuteczne są związki o ogólnym wzorze 1, w postaci swych farmakologicznie dopuszczalnych soli amonowych, soli z metalami alkalicznymi lub soli addycyjnych z kwasami.

Szczególnie należy wymienić kwasy 4-/4-amino-fenilo-tio/-3-/n- albo i-butylo albo cyklopropylo-metylo/-amino-5-sulfamoiobenzoesowe, które u szczurów lub psów, przy podawaniu doustnym w dawce 0,3 mg/kg/-dzień, wykazują znakomite działanie moczopędne, ułatwiają wydalanie jonów sodu i chloru z moczem.

Związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się sposobem według wynalazku, polegającym na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a R ma wyżej podane znaczenie, lub jego sól, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie, lub z jego solą metalu alkalicznego i otrzymany związek ewentualnie przekształca się w inny związek o wzorze 1.

Fenole i tiofenole o wzorze 3 można stosować w sposobie korzystnie w postaci ich soli alkalicznych, na przykład soli sodowych lub potasowych. Atom chlorowca Hal oznacza w substancjach wyjściowych o wzorze 3 korzystnie fluor, jednak również chlor, brom albo jod.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, zależnie od warunków reakcji, w jakich przeprowadza się proces, można otrzymać w wolnej postaci albo w postaci ich soli. Sole te są również objęte zakresem niniejszego wynalazku. Są to w szczególności farmakologicznie dopuszczalne, nietoksyczne sole, jak sole wolnych kwasów z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami, w szczególności sole metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, na przykład sole sodowe, potasowe, magnezowe albo wapniowe, albo sole amonowe z amoniakiem lub aminami. Odpowiednie aminy stanowią na przykład jedno-, dwu- albo trójniższe alkiloaminy jedno-, dwu- albo trójcykloaminy, jedno-, dwu- albo trójcyklo-alkilo-niższealkiloaminy, jedno-, dwu- lub trójaralkiloaminy, mieszane aminy albo tzeiorzędowe zasady azotowe o charakterze aromatycznym jak pirydyna, kolidyny albo lutydina. Otrzymane związki z grupami zasadowymi mogą również tworzyć sole addycyjne z kwasami, w szczególności farmaceutycznie przydatne, nietoksyczne sole addycyjne z kwasami, jak sole z kwasami nieorganicznymi, na przykład kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, fosforowym, azotowym albo nadchlorowym, albo z kwasami organicznymi, jak alifatyczne albo aromatyczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, na przykład kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, pirogronowy, fenylooctowy, benzoesowy, 4-aminobenzoesowy, antranilowy, 4-hydroksy-benzoesowy, salicylowy, 4-aminosalicylowy, embonowy, nikotynowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, chlorowcobenzosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy albo sulfanilowy, jak również metionina, tryptofan, lizyna albo arginina lub kwas askrobinowy.

Wobec ścisłego związku między nowymi związkami w wolnej postaci i w postaci ich soli należy w całym opisie wynalazku jako wolne związki i sole ewentualnie rozumieć także odpowiednie sole lub wolne związki. Wynalazek obejmuje również te postaci wykonania sposobu, według których tworzy się substancję wyjściową w warunkach reakcji, albo stosuje się substancję wyjściową w postaci pochodnej, takiej jak sól.

W sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie takie substancje wyjściowe, które prowadzą do otrzymania omówionych wyżej związków jako szczególnie cenne.

Substancje wyjściowe są znane i można wytwarzać je w znany sposób, korzystnie według metod opisanych w J. Med. Chem. 1970, tom 13, nr 6, str. 1071. W artykule tym są również opublikowane różne metody nadające się do wytwarzania wyżej wymienionych produktów pośrednich.

Substancje wyjściowe i produkty końcowe, na przykład związki o wzorach 1 i 2, które są mieszaninami izomerów, można rozdzielać na poszczególne izomery w znany sposób, na przykład przez frakcjonowaną destylację, krystalizację i/albo chromatograficznie. Produkty racemiczne można rozdzielić na antypody optyczne, na przykład przy oddzielaniu ich soli diastereoizomerycznych, na przykład przez frakcjonowaną krystalizację d- albo 1-winianów, soli d- α -fenylo albo 1-naftylo/-etylo-aminy albo 1-cynchenidyny.

Wyżej wymienione reakcje przeprowadza się w znany sposób, w obecności lub nieobecności rozcieńczalników, korzystnie w takich, które są obojętne wobec reagentów lub je rozpuszczają, katalizatorów, środków kondensacyjnych lub zobojętniających i/albo w atmosferze obojętnej, z zastosowaniem chłodzenia, w temperaturze pokojowej albo w temperaturze podwyższonej, pod ciśnieniem normalnym lub podwyższonym.

Farmakologicznie dopuszczalne związki, wytworzone sposobem według wynalazku, można na przykład stosować do wytwarzania preparatów farmaceutycznych, które zawierają skuteczną ilość substancji czynnej razem albo w mieszaninie z nieorganicznymi lub organicznymi, stałymi lub ciekłymi nośnikami, nadającymi się do zastosowania farmaceutycznego, które są przystosowane do podawania dojelitowego i pozajelitowego.

Korzystne jest stosowanie tabletek lub kapsułek żelatynowych, które zawierają substancję czynną razem z rozcieńczalnikami, na przykład laktozą, dekstrozą, cukrem surowym, mannitem, sorbitem, celulozą i/albo glicyną i środkami smarowymi, na przykład krzemionką, talkiem, kwasem stearynowym lub ich solami, jak stearynian magnezu lub wapnia, i/albo poliglikolem etylenowym. Tabletki zawierają również środki wiążące, na przykład glinokrzemian magnezu, skrobię, jak skrobia kukurydziana, pszeniczna, ryżowa albo z korzenia strzałki wodnej, żelatynę, tragant, metylocelulozę, karboksymetylocelulozę sodową i/lub poliwinylpiroliden, oraz,

w razie potrzeby, środki rozsadzające, na przykład skrobie, agar, kwas alginowy, albo jego sól jak alginian sodu, enzymy środków wiążących i/albo mieszaniny musujące, albo środki adsorbcyjne, barwniki, środki smakowe i środki słodzące.

Preparaty do iniekcji stanowią korzystnie izotoniczne wodne roztwory lub zawiesiny, a czopki przede wszystkim emulsje albo zawiesiny tłuszczowe. Preparaty farmakologiczne mogą być wyjątkowo i/albo zawierać substancje pomocnicze, na przykład środki konserwujące, stabilizujące i/albo emulgujące, ułatwiające rozpuszczanie, ole do regulacji ciśnienia osmotycznego i/lub substancje buforowe. Niniejsze preparaty farmaceutyczne, które w razie potrzeby mogą zawierać dalsze farmakologicznie wartościowe substancje, wytwarza się w znany sposób, na przykład z zastosowaniem konwencjonalnych procesów mieszania, granulowania lub druzgotowania i zawierają około 0,1–75%, w szczególności około 1–50% substancji czynnej.

W podanych niżej przykładach temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

P r z y k ł a d I. Roztwór 3,1 g kwasu 3-n-butyloamino-4-chloro-5-sulfamoilo-benzoesowego w 20 ml dwumetyloformamidu mieszając w atmosferze azotu zadaje się najpierw 1,6 g 4-amino-tiofenolu, a później 0,95 g 57% zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym i mieszaninę utrzymuje się w ciągu 2 godzin w temperaturze 45–50°. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, rozcieńcza 100 ml wody i zakwasza kwasem octowym lodowatym. Otrzymany osad odsącza się, rozciera z 50% wodnym roztworem etanolu i przekrystalizowuje na drodze rozpuszczania w etanolu i rozcieńczania gorącego roztworu równą ilością wody. Otrzymuje się kwas 4-/4-amino-fenylotio-/3-n-butyloamino-5-sulfamoilobenzoesowy o temperaturze topnienia 243–238° (z rozkładem).

P r z y k ł a d II. Analogicznie jak w przykładzie I wytwarza się następujące związki: kwas 4-/4-aminofenoksy-/3-n-butyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy, o temperaturze topnienia 246° (z rozkładem) po przekrystalizowaniu z 50% wodnego roztworu etanolu;

kwas 4-/4-aminofenoksy-/3-/2-butenyloamino-/5-sulfamoilo-benzoesowy, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 271°;

kwas 4-/4-amino-fenylotio-/3-/2-butenyloamino-/5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 242° po przekrystalizowaniu z 50% wodnego roztworu etanolu;

kwas 4-/4-aminofenoksy-/3-benzyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 272° (z rozkładem) o przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolu;

kwas 4-/4-amino-fenylotio/3-benzyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 254–256° (z 50% wodnego roztworu etanolu);

kwas 4-/4-aminofenoksy/3-furfuryloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 233–235° (z 70% wodnego roztworu etanolu);

kwas 4-/4-amino-fenylotio/3-furfuryloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 125° /z 50% wodnego roztworu etanolu/;

Kwas 4-/4-amino-fenylotio-/3-/2-metylo-allilowamino-/5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 237–240° /z wodnego roztworu etanolu/;

kwas 4-/4-amino-fenylotio-/3-izobutyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 250–252° (z wodnego roztworu etanolu);

kwas 4-/4-amino-fenylotio/3-cyklopropylometyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 221–223° (z 66% wodnego roztworu etanolu).

kwas 4-/3-aminofenoksy-/3-n-butyloamino-5-sulfamoilo-benzoesowy o temperaturze topnienia 240–243° (z etanolu).

Zastrzeżenia patentowe

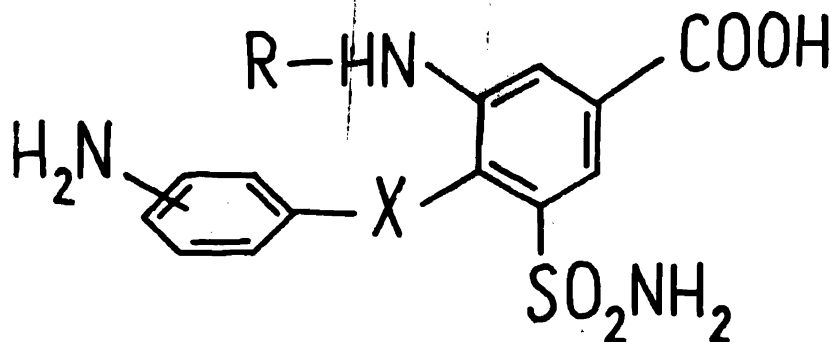
1. Sposób wytwarzania nowych 4-fenylesterów kwasów 3-amino-5-sulfamoilo-benzoesowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy lub 2-alkenylowy o 4 lub 5 atomach węgla, rodnik cyklopropylometylowy, benzylowy lub furfurylowy, X oznacza atom tlenu lub siarki, oraz soli tych związków, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a R ma wyżej podane znaczenie, lub jego sól, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie, lub z jego solą metalu alkalicznego i otrzymany związek ewentualnie przekształca się w inny związek o wzorze 1, i/lub otrzymany wolny związek ewentualnie przeprowadza się w sól albo otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się w wolny związek lub w inną sól, i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów lub racematów ewentualnie rozdziela się na poszczególne izomery lub racematy, i/lub otrzymane racematy ewentualnie rozszczepia się na enancjomery.

2. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się substancję wyjściową o wzorze 2, w którym Hal oznacza atom fluoru.

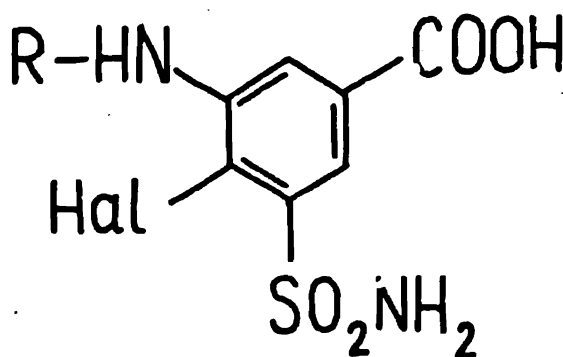
3. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że substancję wyjściową o wzorze 2, poddaje się

reakcji z solą sodową lub potasową związku o wzorze 3, w których to wzorach symbole R, Hal i X mają znaczenie podane w zastrz. 1.

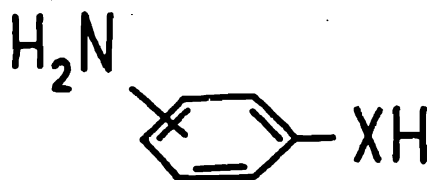
4. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że kwas 3-n-butyloamino-4-chloro-5-sulfamoiło-benzoowy oddaje się reakcji z 4-aminotiofenolem.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3