

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69 793

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12o,17/04

Zgłoszono: 27.12.1967 (P. 124 350)

Pierwszeństwo: 30.12.1966 Węgry

MKP C07c 129/12

Zgłoszenie ogłoszono: 31.10.1972

Opis patentowy opublikowano: 10.06.1974

Współtwórcy wynalazku: József Rákoczi, Iván Beck, Endre Komlós

Uprawniony z patentu: Egyesült Gyógyszer és Tápszergyár, Budapest
(Węgry)

Sposób wytwarzania farmakologicznie dopuszczalnych soli nowych guanidynoalkiloozacykloalkanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania farmakologicznie dopuszczalnych soli nowych guanidynoalkiloozacykloalkanów, zwłaszcza siarczanów nowych związków.

Jak stwierdzono, nowe guanidynoalkiloozacykloalkany o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a n oznacza liczbę całkowitą 5 lub 6 oraz sole tych związków, zwłaszcza ich siarczany, wykazują bardzo cenne właściwości farmakologiczne. Nowe związki i ich sole, a zwłaszcza sole 2-guanidynometyloazacyklo-oktanu mogą wykazać zdolność obniżenia ciśnienia krwi, o długotrwałym działaniu. Charakterystyczne dla nich działanie, blokujące układ współczulny utrzymuje się u zwierząt około 8—10 dni. Wywołują one zwiększenie napięcia błony migawkowej, na skutek uwolnienia się katecholaminy. Powodują one ogólne zmniejszenie napięcia układu współczulnego z równoczesnym zniesieniem mechanizmów odruchowych, wpływających na podwyższenie ciśnienia krwi (np. tętnicy szyjnej — carotis). Podawane w postaci doustnej zostają lepiej zresorbowane, wykazują mniejsze działania uboczne, aniżeli guanetidyna (165 mg/kg in vivo u myszy) oraz posiadają korzystniejszy, leczniczy zakres działania. Pozostałe związki o wzorze 1 wykazują również mniej lub więcej podobne właściwości.

Sposób wytwarzania dopuszczalnych farmakologicznie soli nowych związków o ogólnym wzorze 1,

2

polega według wynalazku na tym, że 2-aminometyloazacykloalkan lub pochodną 2-aminometyloazacykloalkanu o wzorze 2, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się w polarnym rozpuszczalniku, korzystnie w wodzie, reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym Z oznacza grupę metylotio lub grupę aminową, X oznacza atom wodoru lub łącznie z Z oznacza trzecie wiązanie walencyjne między atomem azotu i atomem węgla, a Y₁ i Y₂ niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub grupę nitrozową, korzystnie reakcji z siarczanem tego związku i otrzymany produkt przekształca się z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami w farmakologicznie dopuszczalną sól.

Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 90—100°C. Substancje wyjściowe, o ogólnym wzorze 2 są związkami nowymi i można je wytwarzać sposobem podanym w węgierskim opisie patentowym nr 156590. Jako związek o wzorze 3 mogą znaleźć zastosowanie przede wszystkim S-alkilozotiomoczniki, O-alkilozotiomoczniki, nitrozoguanidyna oraz cyjanamid. Jako środowisko reakcji stosuje się polarne rozpuszczalniki, albo ich mieszaniny, korzystnie stosuje się wodę.

Z otrzymanych zasad lub soli można sporządzać gotowe preparaty lecznicze zawierające znane farmaceutyczne nośniki i substancje pomocnicze oraz ewentualnie dodatkowo zawierające jedną lub kilka innych substancji czynnych.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. 71,20 g (0,5 mola) 2-aminometyloazacyklooktanu (o współczynniku załamania światła $n_D^{20} = 1,4870$, o temperaturze wrzenia $96-102^\circ\text{C}$ pod ciśnieniem 10 mm Hg i o temperaturze topnienia soli siarczanowej $262-264^\circ\text{C}$), 100 ml destylowanej wody i 104,35 g (0,75 mola) siarczanu S-metyloizotiomocznika wprowadza się do okrągłodennej kolby o pojemności 250 ml, wyposażonej w mieszadło i w chłodnicę zwrotną. Mieszaninę doprowadza się do temperatury wrzenia w ciągu pół godziny, a następnie utrzymuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu czterech godzin. Górny koniec chłodnicy należy zaopatrzyć w urządzenie absorpcyjne dla uchodzącego metylomerkaptanu.

Jednorodną mieszaninę reakcyjną zostawia się do ochłodzenia i następnie pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, po czym chłodzi do temperatury $5-6^\circ\text{C}$. Wytrącone białe kryształy odsąca się i przemywa na sączku małą ilością acetonu, po czym suszy. Waga otrzymanego produktu surowego wynosi 78,4 g. Z ługu krystalicznego można, po odstaniu, uzyskać dalsze 11,4 g produktu. W ten sposób ogólna ilość produktu wynosi 89,4 g. Wydajność produktu odpowiada $59,6\%$ wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia produktu wynosi $235-237^\circ\text{C}$.

Produkt przekrystalizowuje się przez rozpuszczenie go w takiej samej objętości wody, a następnie chłodzenie. Otrzymuje się 78,9 g ($52,6\%$ wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia $239-241^\circ\text{C}$. Otrzymany biały, krystaliczny produkt zawiera jeden mol wody krystalicznej. Analiza elementarna wykazuje:

Wzór sumaryczny $\text{C}_9\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (300,37);

Obliczono: C $36,00\%$; H $8,05\%$; N $18,68\%$;
S $10,67\%$; O $26,61\%$

Znaleziono: C $36,12\%$; H $8,20\%$; N $18,61\%$;
S $10,24\%$; O $27,03\%$

Otrzymany produkt stanowi jednowodzian siarczanu 2-guanidynometyloazacyklooktanu, co potwierdzają charakterystyczne dane spektroskopowe (w zakresie nadfioletu i podczerwieni).

Przykład II. 28,45 g (0,2 mola) 2-aminometyloazacyklooktanu i 17,2 g (0,2 mola) nitrozoguanidyny rozpuszcza się w 100 ml destylowanej wody. Mieszaninę odstawia się na przeciąg jednego dnia, po czym miesza ją na łaźni wodnej w temperaturze 75°C , w czasie 8 godzin. Ochłodzony roztwór zobojętnia się rozcieńczonym kwasem siarkowym, a następnie po wyklarowaniu, odsąca, z kolei zagęszcza do objętości 50 ml stosując destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Z roztworu wytrąca się 28,2 g białego produktu, który przekrystalizowuje się według znanego sposobu. Otrzymuje się 24,5 g ($41,0\%$ wydajności teoretycznej) czystego produktu, o temperaturze topnienia równej $239-241^\circ\text{C}$. Użyty produkt, zidentyfikowany na podstawie wyników analizy oraz charakterystycznych danych spektroskopowych stanowi jednowodzian siarczanu 2-guanidynometylo-azacyklooktanu.

Przykład III. 28,45 g (0,2 mola) 2-aminometyloazacyklooktanu i 9,24 g (0,22 mola) cyjanamidu

rozpuszcza się na gorąco, stale mieszając, w 40 ml wody. Do otrzymanego roztworu dodaje się kilka kropli kwasu octowego. Następnie mieszaninę utrzymuje na łaźni parowej w stanie wrzenia w czasie trzech godzin, przy czym wkrapla się równoważnikową ilość kwasu siarkowego. Gorącą mieszaninę klaruje się, sączy i pozostawia w temperaturze pokojowej w przeciągu 24 godzin, po czym chłodzi do temperatury $5-6^\circ\text{C}$ i następnie produkt odsąca. Otrzymuje się 35,2 g białego, surowego produktu, z którego po przekrystalizowaniu uzyskuje się 31,0 g ($51,6\%$ wydajności teoretycznej) czystego produktu o temperaturze topnienia $237-240^\circ\text{C}$. Otrzymany produkt stanowi jednowodzian siarczanu 2-guanidynometylo-azacyklooktanu o wzorze $\text{C}_9\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$, co stwierdzono na podstawie wyników analizy i charakterystycznych danych spektroskopowych.

Przykład IV. Do okrągłodennej kolby, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną, wprowadza się 15,63 g (0,1 mola) 2-(1'-aminoetylo)-azacyklooktanu o temperaturze wrzenia $101-104^\circ\text{C}$ pod ciśnieniem 10 mm Hg, i o temperaturze topnienia soli siarczanowej $270-274^\circ\text{C}$ oraz 20 ml wody destylowanej i 21 g (0,15 mola) siarczanu S-metyloizotiomocznika. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze wrzenia w ciągu trzech godzin, stale mieszając, po czym po ochłodzeniu pozostawia w temperaturze 20°C w przeciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę przed sączeniem chłodzi się do temperatury 5°C . Wytrącone kryształy odsąca i produkt przekrystalizowuje z 40% wodnego roztworu etanolu, biorąc 2,5 części objętościowych tego roztworu na 1 część wagową produktu. W ten sposób otrzymuje się 15,03 g ($50,8\%$ wydajności teoretycznej) siarczanu 2-(1'-guanidynoetylo)-azacyklooktanu o temperaturze topnienia $248-250^\circ\text{C}$. Analiza elementarna wykazuje:

Wzór sumaryczny: $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (296,27);

Obliczono: C $40,57\%$; H $8,14\%$; N $18,95\%$;
S $10,84\%$; O $21,36\%$

Znaleziono: C $40,90\%$; H $8,35\%$; N $18,34\%$;
S $10,42\%$; O $21,00\%$

Przykład V. 25,65 g (0,2 mola) 2-aminometyloazacykloheptanu (o temperaturze wrzenia $78-84^\circ\text{C}$ pod ciśnieniem 10 mm Hg, o współczynniku załamania światła $n_D^{20} = 1,4865$ i o temperaturze topnienia soli siarczanowej równej $275-278^\circ\text{C}$) rozpuszcza się w mieszaninie składającej się z 15 ml wody destylowanej i 15 ml etanolu. Następnie mieszaninę poddaje reakcji z 41,8 g (0,3 mola) S-metyloizotiomocznika. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną stale mieszając, w ciągu 4 godzin. Następnie pozostawia się mieszaninę w temperaturze pokojowej w przeciągu jednego dnia, po czym chłodzi do temperatury $5-6^\circ\text{C}$. Wytrącone kryształy odsąca, osad przemywa na sączku małą ilością acetonu, a następnie przekrystalizowuje z takiej samej objętości gorącej wody. W wyniku uzyskuje się 29,40 g ($54,85\%$ wydajności teoretycznej) siarczanu 2-guanidynometylo-azacykloheptanu o temperaturze topnienia $246-249^\circ\text{C}$. Analiza elementarna produktu wykazuje:

5

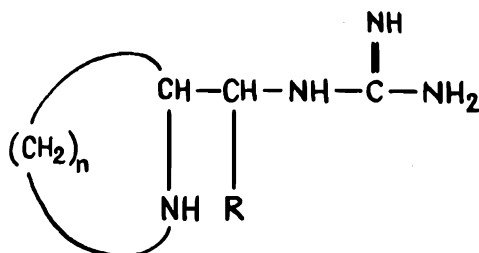
Wzór sumaryczny $C_8H_{20}N_4O_4S$;
 Obliczono: C 35,70%; N 20,90%; H 7,05%;
 S 11,94%; O 23,80%
 Znaleziono: C 35,24%; N 20,72%; H 7,44%;
 S 11,27%; O 24,10%

Zastrzeżenie patentowe

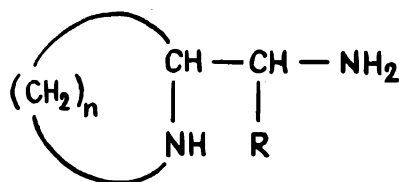
Sposób wytwarzania farmakologicznie dopuszczalnych soli nowych guanidynoalkilazacykloalkanów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a n oznacza liczbę całkowitą 5 lub 6, zwłaszcza siarczanów nowych związków, **znamienny tym**, że α -aminome-

6

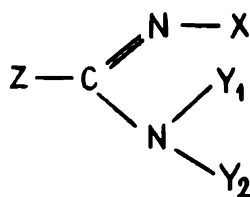
tyloazacykloalkan lub pochodną α -aminometyloazacykloalkanu o ogólnym wzorze 2, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się w polarnym rozpuszczalniku, korzystnie w wodzie, 5 reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym Z oznacza grupę metylotio lub grupę aminową, X oznacza atom wodoru lub łącznie z Z stanowi trzecie wiązanie walencyjne między atomem azotu i atomem węgla, a Y_1 i Y_2 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub grupę nitrozową, 10 korzystnie reakcji z siarczanem tego związku, i otrzymany produkt przekształca się z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami w farmakologicznie dopuszczalną sól.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3