



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216902
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/18

(22) Přihlášeno 07 01 74
(21) (PV 2982-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 01 73
(321590) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 30 10 81

(45) Vydáno 15 01 85

(72)
Autor vynálezu

BOYES ROBERT NICHOL, AUBURN, DUCE BENJAMIN RANDALL,
WESTBOROUGH, SMITH EMIL RICHARD, SHREWSBURY, BYRNES
EUGENE WILLIAM, HOLDEN, WORCESTER (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

AKTIEBOLAGET HÄSSLE, KÄRRAGATEN, MÖLNDAL (Švédsko)

(54) Způsob výroby nových anilidů kyselin aminoalkanových

1

Vynález se týká způsobu výroby nových anilidů kyselin aminoalkanových, které se osvědčily jako účinné prostředky proti srdeční arytmii.

Je známo mnoho anilidů, které se od zde popsaných anilidů strukturně liší. Některé jsou popsány v literatuře jako terapeuticky použitelné prostředky, srov. švédské pat. spisy č. 147 308, 147 309 a 153 705, švýcarské pat. spisy č. 318 077, 336 815 a 464 882, západoněmecký pat. spis č. 967 642, francouzský pat. spis č. 1 161 363, anglické pat. spisy č. 705 460, 762 080, 754 413 a 809 286, Chem. Abstr. 42, 7871 d (1948), 47, 1055 g (1958), americký pat. spis č. 3 542 850.

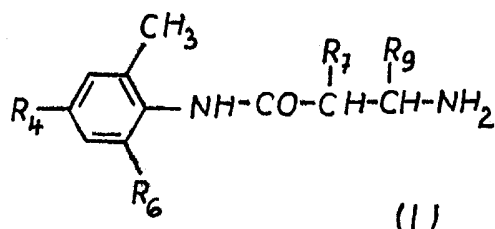
Po zavedení intenzivního koronárního léčení byla věnována pozornost hlavně léčení ventrikulární extrasystoly a jiných srdečních arytmii. Žádný konvenční prostředek se pro léčení takových arytmii neukázal jako zcela uspokojivý. Používaná léčiva, jako například chinidin, prokainamid, Inderal^R [1-isopropylamino-3-(1-naftoxypropan-2-ol)] a difenylhydantoin [Phenytoin (Brit. Pharm.)], avšak vykazují nežádoucí vedlejší účinky. Některé fenoxysteriváty aminopropanu byly rovněž zkoušeny, ale jejich účinek na centrální nervový systém je podobný Phenytoinu, srov. Proceedings of the British Pharmacological Society, sv. 39, 183 (1970).

2

Dodatkem ke shora popsaným sloučeninám vykazují účinky proti aritmii také jiné farmaceutické přípravky. Například lokální anestetikum xylokain (lidokain), jehož chemický název je 2,6-xyloidid kyseliny 2-diethylaminooctové, je účinným prostředkem proti aritmii, vhodným k intravenóznímu nebo intramuskulárnímu použití, Parkinson P. I. a sp., Brit. Med. J., sv. 2, str. 29 až 30 (1970) a The Marck Index, 8. vydání (Merck and Company Inc., Rahway, N. J., 1968), str. 618, ale reálně není účinný pro nepatrné množství přípravku v krvi, viz Eisinger a Hellier, Lancet II, 1303 a Boyes a sp., Clin. Pharmacol. Therap., 12, 4. 1, str. 105 až 116 (1971). Když se podává lidokain orálně, dochází ke znatelné ztrátě léčiva, pravděpodobně na základě funkce jater, protože léčivo musí ihned po podání projít ze střevního traktu játry. Je tedy trvání hladiny lidokainu dosažené v krvi jenom velmi krátké, takže delší ochrana je vyloučena.

Je též známo, že některé 2-aminotetraliny vykazují účinné vlastnosti proti aritmii, srov. Graeff D. M. a sp., J. Med. Chem., svazek 14, str. 60 až 62 (1971).

Vynález se týká způsobu výroby nových anilidů kyseliny aminoalkanových obecného vzorce I,



ve kterém značí

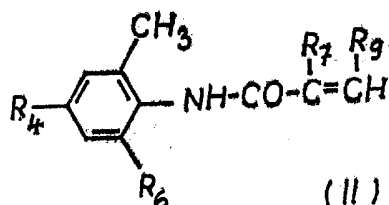
R₄ atom vodíku, methylovou skupinu nebo n-propoxyskupinu,

R₆ methylovou nebo ethylovou skupinu,

R₇ atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R₉ atom vodíku nebo methylovou skupinu, jakož i jejich fyziologicky neškodné soli.

Nové anilidy obecného vzorce I se vyrábějí podle vynálezu tak, že se anilid alkenové kyseliny obecného vzorce II,

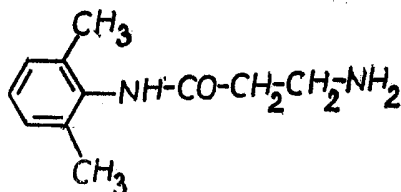


ve kterém

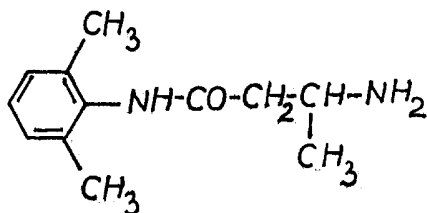
R₄, R₆, R₇ a R₉ mají výše uvedený význam, uvádí do reakce s koncentrovaným vodným amoniakem, popřípadě v přítomnosti plynného amoniaku, a získané anilidy, je-li to žádoucí, se převádějí na fyziologicky neškodnou sůl.

Výhodné anilidy podle vynálezu jsou následující:

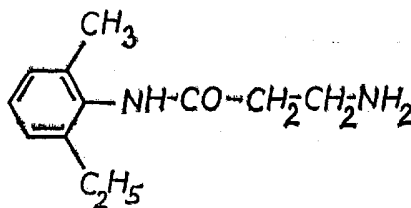
2,6-xylylid kyseliny 3-aminopropionové, teplota tání 218 až 221 °C (hydrochlorid):



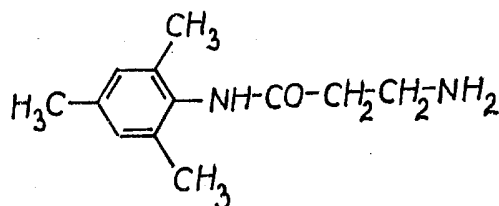
2,6-xylylid kyseliny 3-aminomáselné, teplota tání 171 až 173 °C (hydrochlorid):



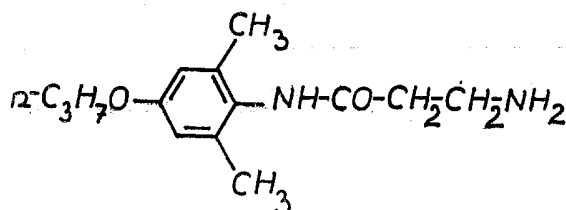
2-ethyl-6-methylanilid kyseliny 3-aminopropionové, bod tání 215,5 až 216 °C (hydrochlorid):



2,4,6-mesidid kyseliny 3-aminopropionové, bod tání 272,5 až 273,5 °C (hydrochlorid):



2,6-dimethyl-4-propoxyanilid kyseliny 3-aminopropionové:



Výhodné jsou zejména obě první uvedené sloučeniny a terapeuticky použitelné soli.

Pojem „terapeuticky použitelná sůl“, který je zde používán, označuje adiční sůl s kyselinou, která je fyziologicky neškodná, je-li podávána v takové dávce a v takovém intervalu (například četnost podávání), které jsou účinné pro udávané terapeutické použití výchozí sloučeniny. Typické terapeuticky použitelné adiční soli s kyselinami shora uvedených sloučenin zahrnují, ale neomezuji se pouze na ně, soli s minerálními kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, fosforečnou nebo sírovou, a s organickými kyselinami, například s kyselinami jantarovou a vinnou, a s kyselinami sulfonovými, například s kyselinou methansulfonovou.

V klinické praxi se podávají deriváty vyrobené podle vynálezu obvykle orálně nebo injekčně ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují aktivní součást ve formě volné báze nebo ve formě některé terapeuticky použitelné soli, například hydrochloridu, spolu s farmaceuticky použitelným nosičem, který může být pevným, polopevným nebo tekutým zředěvadlem nebo požívatelnou tobolkou. Obvykle obsahuje přípravek mezi 0,1 a 10 % hmot. účinné látky, napří-

klad ve vodném roztoku ve formě její rozpustné soli s kyselinou, ačkoli v pevných přípravcích, tj. v tabletách nebo tobolkách, může koncentrace sloučenin vyrobených podle vynálezu dosáhnout až 100 % hmot. tablet nebo tobolek.

Farmaceutické přípravky ve formě jednotkových dávek pro orální použití mohou být vyráběny tak, že se buď báze, nebo sůl s kyselinou smísí s pevným práškovitým nosičem. Příkladem jsou laktóza, sacharóza, sorbitol, manitol a škroby, například bramborový škrob, obilní škrob nebo amylopektin, deriváty celulózy a želatina. Nosič může sestávat také z kluzných látek, například ze stearátu hořečnatého nebo stearátu vápenatého, z karbovosku nebo jiného polyethylenového vosku, lisuje se do tablet nebo zrn, která mohou být na to buďto potažena koncentrovaným roztokem cukru, který může také obsahovat arabskou gumu, želatinu, talek nebo/a kysličník titaničitý, nebo která mohou být potahována střídavě lakem rozpuštěným v lehce těkavém organickém rozpouštědle nebo ve směsi organických rozpouštědel. K těmto potahovým látkám mohou být přidávána barviva. Tablety s depotním účinkem se získávají tak, že se použije více vrstev aktivního léčiva, které jsou od sebe odděleny pomalu se rozpouštějícími potahovými látkami. Jiný způsob výroby tablet s depotním účinkem spočívá v tom, že se rozdělí dávka aktivního léčiva do granul s potahy o různých tloušťkách a granul se spolu s nosičem lisují do tablet. Účinná látka může být také obsažena v pomalu se rozpouštějících tabletách, které se vyrábějí z tukových a voskových látek, nebo může být rovnoměrně rozptýlena v tabletě nebo v nerozpustné látce, například ve fyziologicky netečné umělé hmotě, která je popsána v americkém pat. spise č. 3 317 394.

Měkké želatinové tobolky (uzavřené perlové tobolky) a jiné uzavřené tobolky sestávající například ze směsi želatiny a glycerínu a mohou obsahovat směsi účinné látky s rostlinným olejem. Tvrdé želatinové tobolky obsahují granuláty účinné látky s pevnými práškovitými nosiči, například laktózou, sacharózou, sorbitolem, manitolem nebo se škroby, například bramborovým škrobem, obilním škrobem nebo amylopekteinem, nebo s deriváty celulózy nebo s želatinou, jakož i se stearátem hořečnatým nebo s kyselinou stearovou.

Pro injekční parenterální použití obsahují přípravky s výhodou vodný roztok ve vodě rozpustné farmaceuticky použitelné soli účinné látky s kyselinou a popřípadě stabilizující prostředek nebo/a pufovací látku. Roztoky mohou být izotonizovány přidávkou chloridu sodného.

Při klinickém použití musí být množství účinné látky podávané pacientům pečlivě

stanoveno podle individuálních potřeb každého případu. Jako příklad pro objasnění vhodných požadavků se uvádí pro léčení akutních případů ventrikulární arytmie intravenózní podání asi 100 mg až asi 1000 miligramů hydrochloridu 2,6-xylididu kyseliny 3-aminomáselné člověku o hmotnosti 70 až 80 kg. Orálně podávaná denní potřeba se může pohybovat v rozsahu asi od 0,8 až asi do 8 g. Jednotková dávka sloučenin vyrobených podle vynálezu obsahuje nejméně 10 mg v případě tablet, tobolek a podobných pevných dávkovacích forem, s výhodou se pohybuje v rozmezí od 50 do 500 mg.

Antiarytmický účinek sloučenin podle vynálezu byl demonstrován tak, že byla pozorována ochrana, kterou poskytují proti fibrilaci vyvolané chloroformem u myši. Pokusy na myších byly prováděny podle obměněného postupu popsaného J. W. Lawsonem „Antiarrhythmic activity of some isoquinoline derivatives determined by a rapid screening procedure in the mouse“, J. Pharm. Exp. Therap., sv. 160 str. 22 až 31 (1968). Tento postup je založen na pozorování, že vystaví-li se neanestezovaná, nepremedikovaná myš parám chloroformu, její dýchání se brzy zastaví, a v tomto okamžiku vykazuje elektrokardiografické i vizuální vyšetřování, že fibrilují srdeční síně. Je-li myš vhodným způsobem premedikována prostředkem působícím proti arytmií, není selhání dýchání provázáno ventrikulární fibrilací.

Skupiny 10 samic švýcarských bílých myší (HAM/ICR), z nichž každá vážila 18 až 25 g, byly premedikovány čtyřmi různými dávkami sloučenin podle vynálezu, ve standardní době 20 minut, před tím, než byly umístěny do 200 ml kádinky obsahující 50 ml chloroformu a vatu. Bezprostředně po zastavení dýchání byla každá myš vyňata z kádinky, otevřen thorax a srdce bylo podrobeno vyšetření, zda došlo či nedošlo k ventrikulární fibrilaci. Druh srdečního rytmu byl nato potvrzen elektrokardiografickým záznamem. Vždy, pokud nebyla zaznamenána fibrilace, bylo srdce stimulováno dotekem pinzety. Srdce bylo považováno za fibrilující, když se objevily na povrchu síní jemné chvějivé pohyby a trvaly nejméně 5 sekund po thorakotomii nebo po mechanické stimulaci. Jako ventrikulární fibrilace, která se nevyskytla, byl pokládán stav těch zvířat, u kterých zůstala zachována po uvedených dějích koordinovaná ventrikulární aktivita. Z těchto hodnot byla vynesena křivka dávka — reakce a takto získaná hodnota ED₅₀ byla srovnána s hodnotou ED₅₀ pro lidokain jako standard. Relativní účinností je ED₅₀ zkoušené sloučeniny/ED₅₀ lidokainu. Způsob aplikace byl subkutánní.

Zkoušená sloučenina	Relativní účinnost*)
2-ethyl-6-methylanilid kyseliny 3-amino-propionové	0,29 (0,09 až 0,81)
2,4,6-mesidid kyseliny 3-aminopropionové	0,30 (0,2 až 0,6)
2,6-dimethyl-4-n-propoxyanilid kyseliny 3-aminopropionové	0,20 (0,12 až 0,34)
2,6-xylidid kyseliny 3-aminopropionové	0,4 (0,2 až 0,8)
2,6-xylidid kyseliny 3-aminomáselné	0,99 (0,6 až 1,9)

*) Hodnota mimo závorky označuje statistickou střední hodnotu. Čísla v závorkách jsou meze spolehlivosti (confidence limits).

Byl zkoušen větší počet sloučenin výrobních podle vynálezu, aby byla stanovena ochrana před fibrilací vyvolanou chloroformem u morčat. Morčata (250 až 350 g) byla jednotlivě umístěna do řady 4000 ml kádinek, ve kterých byla vata a 100 ml chloroformu. Po zástavě dýchání bylo zvíře vyňato z kádinky, otevřen thorax a srdce bylo vyšetřeno, zda došlo či nedošlo k ventrikulární fibrilaci. Druh srdečního rytmu byl potvrzen elektrokardiografickým záznamem. Vždy, když nebyla zřejmá fibrilace, bylo

srdce stimulovalo dotekem pinzety. Za fibrilaci bylo považováno, když se objevily jemné chvějivé pohyby na povrchu síní a trvaly nejméně 5 sekund po thorakotomii nebo po mechanické stimulaci. Jako fibrilace, která nenastala, byl považován stav u těch zvířat, u kterých byla zachována po těchto dějích koordinovaná ventrikulární aktivita.

Byla podávána jediná intraperitoneální dávka (asi 1 až 5 ml) každé zkoušené sloučeniny pomocí jehly velikosti 25, dvacet minut před tím, než byla zvířata dána do chloroformu.

Následující tabulka znázorňuje ochranu pozorovanou po dvou sloučeninách výrobních podle vynálezu:

Zkoušená sloučenina	dávka (mg/kg)	% chráněných zvířat
2,6-xylidid kyseliny 3-aminomáselné	326	100 %
2,6-dimethyl-4-propoxyanilid kyseliny 3-aminopropionové	200	33 %

Sloučenina 2,6-xylidid kyseliny 3-aminomáselné byla zkoušena rovněž na psech modifikovaným postupem popsáným A. S. Harrisem „Delayed Development of Ventricular Ectopic Rhythms Following Experimental Coronary Occlusions“, Circ. sv. 1, str. 1318 až 1328 (1950). Při tomto postupu byly psi anestetizováni, srdce uvolněno a přední dolů vedoucí větev levé koronární arterie byla ve dvou etapách podvázána. Thorax byl uzavřen a psi ponecháni, až přišli k vědomí. Po takovém zásahu ukazovaly během prvních 2 až 3 dní elektrokardiogramu přítomnost ventrikulárních arytmií a ukazovalo se, že takové arytmie byly potlačovány působením známých antiarytmik. B. B. Clark a J. R. Cummings, „Arrhythmias Following Experi-

mental Coronary Occlusion and their Response to Drugs“, Annals New York Academy of Sciences, sv. 65, str. 543 až 551 (1956). Aby mohl být zkoušen účinek 3-amino-2,6-butyroxylylidu na tyto arytmie, byli neuspání psi uvázáni a léčivo jim bylo podáno intravenózně nebo orálně. Byly zaznamenávány elektrokardiografické, kardiovaskulární a další účinky léčiva. Tyto pokusy ukázaly, že intravenózní dávky význačně potlačovaly ventrikulární arytmie, přičemž se neobjevovaly žádné rozeznatelné vedlejší reakce. Dalším psům byly podány orální dávky, které vyvolávaly zřetelné potlačení ventrikulárních arytmií.

Následující tabulka shrnuje výsledky intravenózního ošetření.

Reakce neanestetizovaných psů na intravenózní dávky 3-amino-2',6'-butyroxylididu prvého dne po podvázání koronární tepny

Pes číslo	Síla arytmie Ventrikulární dávka (tepů/min)	Ventrikulární ektopie (%)	Antiarytmická účinnost		Trvání (min)	Toxicita	
			Dávka působící částečně*	Dávka působící totálně**		Záškrby	smrtné případy
559	216	100	30	50	75	žádné	žádný
547	222	100	7,5	32	330	žádné	žádný
543	195	100	15	18	96	žádné	žádný
544	198	96	15	22	30	žádné	žádný

*] Výskyt abnormálních ventrikulárních tepů poklesl na méně než 50 % z celkového počtu tepů

**] Výskyt abnormálních ventrikulárních tepů poklesl na méně než 15 % z celkového počtu tepů

Pokusy za použití izolované srdeční tkáně (například Purkyňových vláken) ukazují výhodné vlastnosti sloučenin připravených podle vynálezu.

Sloučeniny připravené podle vynálezu vykazují neočekávané účinky proti arytmií. Ve srovnání s lidokainem, známým anestetickým a antiarytmickým léčivem, mají slabý lokálně anestetický účinek.

Proti obecně v dosavadním stavu techniky dobře známé poučce, že antiarytmická aktivita a lokálně anestetický účinek spolu úzce souvisí a že primární aminy jako lokální anestetika jsou mnohem méně účinné než odpovídající sekundární aminy, vykazují slabá lokální anestetika vyrobená podle vynálezu silné antiarytmické vlastnosti. A. P. Truant a B. Takman „Local Anesthetics“, Brills, Pharmacology and medicine, J. R. DiPalma, Edition McGraw-Hill Book Co., New York, (1965) a F. F. Doerge, „Local Anesthetic Agents“, Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 5. vydání od C. O. Wilsona a sp., Lippincott, Philadelphia, Pa., strany 597 až 598 (1966).

Když jsou sloučeniny vyrobené podle vynálezu podávány savcům, nevytvářejí žádný methemoglobin v krevním oběhu zvířete. To je možno přičíst povaze substituentů, které tyto sloučeniny mají v orto-poloze benzenového kruhu.

Následující příklady provedení mají vynález blíže objasnit, aniž jej však omezují.

Příklad 1

2,6-xylidid kyseliny 3-aminomáselné

1 g chloridu amonného se přidá k roztoku 11,8 g (0,062 mol) 2,6-xylididu kyseliny krotónové ve 150 ml 95 % ethanolu a směs se sytí plynným amoniakem při teplotě 0 °C. Takto získaná směs se vnese do tlakové nádoby a zahřívá po dobu 48 hodin na teplotu 80 °C. Obsah se přenese do destilačního zařízení a rozpouštědla se odpaří ve vakuu, čímž se získá odparek ve formě tuhneícího oleje. Ten se rozpustí v 75 ml 1 N kyseli-

ny chlorovodíkové a extrahuje etherem. Ether se odstraní. Kyselý roztok se upraví hydroxidem sodným do alkalické oblasti na hodnotu pH 11. Uvolněná olejovitá báze se dokonale extrahuje methylenchloridem. Spojené extrakty se suší uhličitánem draselným, zfiltrují a zahustí ve vakuu. Přidá se etherický roztok chlorovodíku a vzniklá sraženina 10,0 g hydrochloridu se izoluje a překrystaluje ze směsi alkoholu a etheru. Bezbarvé krystaly se suší po dobu 2 hodin při tlaku 0,1 mm Hg a při teplotě 100 °C, mají bod tání 171 až 173 °C.

Analýza pro C₁₂H₁₉ClN₂O

vypočteno:

59,4 % C, 7,89 % H, 14,6 % Cl,
11,5 % N;

nalezeno:

59,3 % C, 8,01 % H, 14,4 % Cl,
11,4 % N.

Příklad 2

2,6-xylidid kyseliny 3-amino-2-methylpropionové

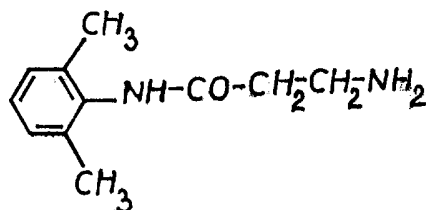
A. 2,6-xylidid kyseliny methakrylové

Z 29,0 g hořčíku (1,2 molu), 130 g (1,2 molu) ethylbromidu a 400 ml absolutního etheru se připraví roztok Grignardova činidla. Během 45 minut se přidá roztok 121 gramu (1,0 mol) 2,6-xylidinu ve 400 ml absolutního etheru za intenzivního mechanického míchání. Přidá se dalších 400 ml absolutního etheru, potom roztok 100 g (1,0 mol) methylmethakrylátu ve 400 ml absolutního etheru, přidávaný po dobu 30 minut za varu pod zpětným chladičem. Var pod zpětným chladičem se udržuje po dobu 2 hodin. Reakční směs se ochladí a opatrně se za stálého míchání a chlazení přidá 700 mililitrů 9 N kyseliny chlorovodíkové. Etherová fáze se oddělí, promyje vodou, 0,2 M kyselým uhličitánem sodným a vodou, suší

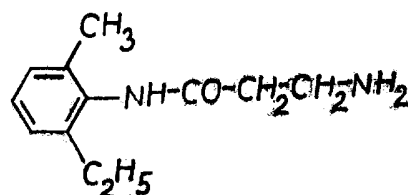
nad bezvodým síranem hořečnatým a zfiltruje. Ether se odpaří a zanechá pevnou látku, kterou lze překrystalovat z petroletheru obsahujícího malé množství isopropyl-

Stejným způsobem je možno připravit následující sloučeniny:

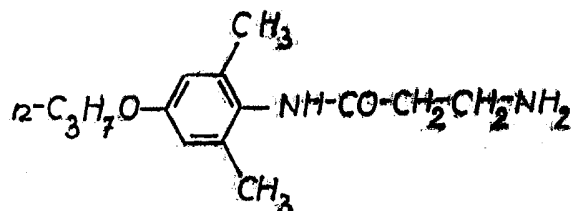
3-amino-2',6'-propionoxylidid
B. t. 218 až 221 °C (HCl — sůl)



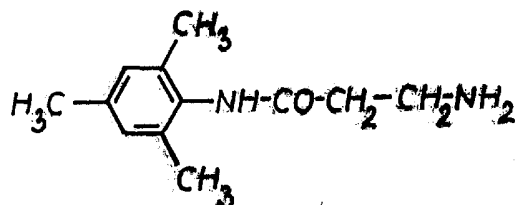
3-amino-2'-ethyl-6'-methylpropion-anilid.
B. t. 215,5 až 216 °C (HCl — sůl)



3-amino-2',4',6'-propionomesidid
B. t. 272,5 až 273,5 °C (HCl — sůl)

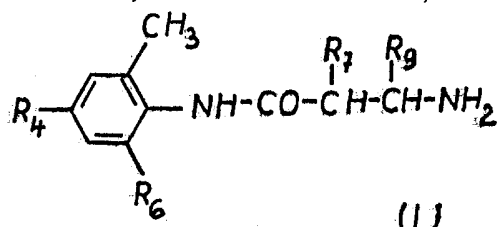


3-amino-2',6'-dimethyl-4'-n-propoxypropionanilid. B. t. 208 až 210,5 °C (HCl — sůl)



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových anilidů kyselin aminoalkanových obecného vzorce I,



ve kterém značí

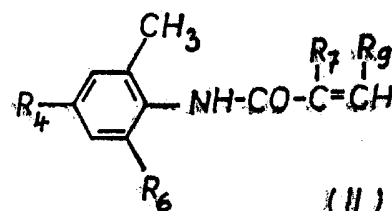
R4 atom vodíku, methylovou skupinu nebo n-propoxyskupinu,

R6 methylovou nebo ethylovou skupinu,

R7 atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R9 atom vodíku nebo methylovou skupinu,

a jejich fyziologicky neškodné soli, vyznačující se tím, že anilid alkenové kyseliny obecného vzorce II,



ve kterém

R4, R6, R7 a R9 mají výše uvedený význam, se uvádí do reakce s koncentrovaným vodným amoniakem, popřípadě v přítomnosti plynného amoniaku, a je-li to žádoucí, získané anilidy se převádějí na fyziologicky neškodnou sůl.