

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91 738

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 21.12.71 (P. 174823)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP C07c 127/16
C07c 129/12

Int. Cl.² C07C 127/19
C07C 129/12

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited,
Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych guanidynofenylomocznika

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych guanidynofenylomocznika o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik etylowy R^2 oznacza rodnik bromofenylowy a grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta, lub R^1 oznacza rodnik izopropylowy, izobutyłowy, izopentylowy lub fenylowy; R^2 oznacza rodnik chlorofenylowy, bromofenylowy, nitrofenylowy, etoksyfenylowy lub toliłowy i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta lub para lub R^1 oznacza rodnik chlorofenylowy, R^2 oznacza rodnik alkilowy o 3–10 atomach węgla i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta lub R^1 oznacza rodnik chlorofenylowy lub toliłowy, R^2 oznacza rodnik fenylowy lub o-chlorofenylowy i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji para, oraz farmaceutycznie dozwolonych soli addycyjnych tych związków z kwasami.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują aktywność przeciwwirusową, zwłaszcza przeciwko wirusom wywołującym stany zapalne nosa.

Odpowiednim rodnikiem chlorofenylowym oznaczonym symbolem R^1 jest np. rodnik 4-chlorofenylowy, a odpowiednim rodnikiem chlorofenylowym o symbolu R^2 jest np. rodnik 2-, 3- lub 4-chlorofenylowy

Odpowiednim rodnikiem bromofenylowym, nitrofenylowym, etoksyfenylowym i toliłowym o symbolu R^2 jest np. rodnik 4-bromofenylowy, 4-nitrofenylowy, 4-etoksyfenylowy i 4-toliłowy, a odpowiednim rodnikiem alkilowym o 3–10 atomach węgla oznaczonym symbolem R^2 jest np. rodnik alkilowy o 4–8 atomach węgla, taki jak rodnik n-butyłowy, izobutyłowy lub n-oktyłowy

Odpowiednimi solami addycyjnymi powyższych związków z kwasami są np. sole z kwasem nieorganicznym, takie jak chlorowodorek, siarczan, fosforan lub sole z kwasem karboksylowym, takie, jak octan, benzoetan, winian, adypinian, mleczan, cytrynian, glikonian, szczawian, bursztynian lub sól z kwasem sulfonowym, np. metanosulfonian lub p-toluenosulfonian.

Korzystną grupą związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1, w którym rodnik R^1 oznacza rodnik izobutyłowy, R^2 oznacza rodnik chlorofenylowy, bromofenylowy, nitrofenylowy,

etoksyfenylowy lub toliłowy i grupa NHCONHR^2 występuje w pozycji meta, przy czym szczególnie korzystnymi związkami są:

- 1-(3-etyloguanidyno)-3-(3-p-bromofenyloureido)-benzen,
- 1-(3-izopropylloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
- 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
- 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-m-chlorofenyloureido)-benzen,
- 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-o-chlorofenyloureido)-benzen,
- 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-bromofenyloureido)-benzen,
- 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-nitrofenyloureido)-benzen,
- 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-toliloureido)-benzen,
- 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-etoksyfenyloureido)-benzen,
- 1-(3-fenylloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
- 1-(3-p-chlorofenylloguanidyno)-3-(3-n-butyloureido)-benzen,
- 1-(3-p-chlorofenylloguanidyno)-3-(3-izobutyloureido)-benzen,
- 1-(3-p-chlorofenylloguanidyno)-3-(3-n-okryloureido)-benzen,
- 1-(3-izopropylloguanidyno)-4-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
- 1-(3-izobutyloguanidyno)-4-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
- 1-(3-izopentyloguanidyno)-4-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
- i 1-(3-izobutyloguanidyno)-4-(3-p-toliloureido)-benzen.

Sposób wytwarzania według wynalazku nowych pochodnych guanidynofenylomocznika o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, polega na tym, że związek tioureidowy o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, lub sól tiouroniową tego związku, poddaje się reakcji z amoniakiem w obecności katalizatora, po czym wytworzony związek ewentualnie przetwarza się w sól addycyjną z kwasem.

Jako katalizator stosuje się tlenek metalu z grupy IIB lub IV A układu okresowego pierwiastków, np. tlenek rtęci lub tlenek ołowiu PbO .

Odpowiednią solą tiouroniową związku o wzorze 2 jest np. chlorek lub bromek S-metylo- lub S-etylo- albo S-benzylotiouraniowy.

Proces prowadzi się w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku np. w etanolu, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, korzystnie w temperaturze 25–100°C.

Związek tioureidowy o wzorze 2, użyty jako związek wyjściowy, otrzymuje się z łatwo dostępnych związków stosując znane reakcje chemiczne np. przez poddanie reakcji izocyjanianu o ogólnym wzorze R^2NCO z tioureidoaniliną o ogólnym wzorze 3, otrzymaną np. przez poddanie reakcji fenylenodwuaminy z równoważną ilością izotiocyanianu o ogólnym wzorze R^1NCS , w których to wzorach R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie.

Jak już podano, nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują aktywność przeciwko wirusom wywołującym stany zapalne nosa zwłaszcza katar u ludzi. Aktywność nowych związków wykazano na podstawie badań hodowli tkankowej embrionalnych komórek płucnych u ludzi. Stwierdzono, że związki te o stężeniu poniżej 12,5 $\mu\text{g/ml}$ działają hamująco na rozwój co najmniej 24 różnych odmian wirusów wywołujących stany zapalne nosa i nie stwierdzono ubocznego działania toksycznego na komórki badanej tkanki.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą mieć zastosowanie jako substancje czynne w preparatach farmaceutycznych w postaci tabletek, pastylek, kapsułek, roztworów lub zawiesin wodnych albo olejowych, emulsji, kropli do nosa, płynów do rozpylania i aerozoli, preparatów do waczenia i innych, przez wprowadzenie jednego lub kilku z wyżej określonych związków do odpowiednich zaróbek stosowanych w określonym rodzaju leków.

Preparaty farmaceutyczne zawierające nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku tworzą korzystnie odpowiedni poziom wirusobójczy w częściach ciała, w których następuje rozwój wirusów wywołujących stany zapalne, takie jak stany zapalne nosa jamy ustnej, gardła i oskrzeli. Wirusobójcze działanie występuje zarówno przez stosowanie związku bezpośrednio do określonej części ciała, jak i pośrednio, w stosowaniu doustnym, przez wytworzenie dostatecznego poziomu związku przeciwwirusowego we krwi.

Korzystnymi preparatami do bezpośredniego stosowania są np. pastylki ulegające powolnemu rozpuszczaniu w ustach i umożliwiające w ten sposób przemywanie jamy ustnej i łączących się kanałów rozpuszczonym składnikiem czynnym, a także płukanki do nosa np. w postaci roztworu związku przeciwwirusowego w obojętnej, farmaceutycznie dopuszczalnej cieczy, stosowane do inhalacji i odkładania substancji czynnej w kanałach nosowych i oskrzelowych.

Na ogół tabletki lub pastylki zawierają 25–250 mg związku przeciwwirusowego i w normalnych warunkach stosowania w celu profilaktycznym lub podczas przeziębienia albo kataru używa się u osób dorosłych 2–4 tabletki dziennie zawierające do 50 mg składnika czynnego, w całkowitej dawce dziennej 100–200 mg.

Odpowiednie płyny do inhalacji zawierają 10–50 mg związku przeciwwirusowego w 1 ml cieczy i w celu profilaktycznym lub podczas przeziębienia albo kataru stosuje się inhalację tym płynem 3–6 razy dziennie po 0,1 ml płynu, to jest 1–5 mg związku przeciwwirusowego za każdym razem, w dawce dziennej 3–30 mg u osób dorosłych.

Preparaty farmaceutyczne oprócz związków wytwarzanych sposobem według wynalazku mogą również zawierać inne, znane środki takie jak zmniejszające przekrwienie w przewodach nosowych, przeciwgorączkowe i antyseptyczne.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w postaci preparatów farmaceutycznych jako środki profilaktyczne u osób będących w bezpośrednim kontakcie z osobami zakażonymi wirusami wywołującymi stany zapalne nosa.

Podawanie osobom zakażonym środków zawierających związki wytwarzane sposobem według wynalazku w wielu przypadkach nie będzie łagodzić objawów towarzyszących chorobie, ponieważ podczas występującej choroby infekcja jest już w pełni rozwinięta, lecz stosowanie leku zabezpiecza inne osoby przed zakażeniem.

Sposób według wynalazku objaśniają niżej podane przykłady nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 1,13 g 1-(3-izobutylotioureido)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen w etanolu nasyconym 50 ml gazowego amoniaku, dodano 0,8 g tlenku ołowiu (PbO) i mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 7 dni, po czym osad odsączono i dokładnie przemyto wrzącym etanolem. Połączone roztwory odparowano do suchości i żywicową pozostałość rozpuszczono w 5 ml etanolu. Do otrzymanego roztworu dodano 3 ml nasyconego roztworu chlorowodoru w eterze, a następnie 150 ml suchego eteru. Wytrącony biały osad odsączono przemyto suchym eterem i oziębionym izopropanolem, po czym wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 1-(3-izobutylloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen o temperaturze topnienia 212°C.

1-(3-izobutylotioureido)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen, użyty jako związek, wyjściowy otrzymano w następujący sposób. Do roztworu 2,0 g 1-izobutyl-3-(m-anilino)-tiomocznika w 30 ml chloroformu dodano jednorazowo w temperaturze pokojowej roztwór 1,38 g świeżo destylowanego izocyanianu p-chlorofenylu w 10 ml chloroformu i po upływie kilku godzin odsączono szybko wytrącający się osad, który następnie przemyto chloroformem i wysuszono. Otrzymano 1-(3-izobutylotioureido)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen o temperaturze topnienia 195–196°C.

Przykład II. W 100 ml etanolu nasyconego gazowym amoniakiem rozpuszczono 1,5 g 1-(3-izopropylotioureido)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen i dodano 1,02 g żółtego tlenku rtęci, po czym mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, następnie w temperaturze wrzenia w ciągu 0,5 godziny w celu koagulacji wytrąconego drobnego osadu. Osad odsączono na gorąco i dokładnie przemyto trzykrotnie po 50 ml wrzącego etanolu, następnie połączone roztwory odparowano do suchości. Żywicową pozostałość rozpuszczono w 10 ml metanolu i do otrzymanego roztworu dodano 3 ml eteru nasyconego chlorowodorem, a następnie 150 ml suchego eteru. Wytrącony oleisty produkt po szybkim zestaleniu się odsączono i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano chlorowoderek 1-(3-izopropylloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen o temperaturze topnienia 224–225°C.

1-(3-izopropylotioureido)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen, użyty jako związek wyjściowy otrzymano w następujący sposób. W 500 ml chlorku metylenu rozpuszczono w temperaturze pokojowej 10,8 g n-fenylendwuaminy i do otrzymanego roztworu wdroplono, energicznie mieszając, roztwór 15,35 g izocyanianu p-chlorofenylu w 50 ml chlorku metylenu, po czym mieszano jeszcze w ciągu 2 godzin. Wytrącony osad odsączono, przemyto chlorkiem metylenu i wysuszono, następnie przekrystalizowano z 3 l metanolu. Otrzymano 3-(3-p-chlorofenyloureido)-anilinę w postaci czystego związku, który podczas ogrzewania do temperatury 310°C rozkładał się powoli bez topnienia.

Roztwór 2,0 g 3-(3-p-chlorofenyloureido)-aniliny w 40 ml pirydyny mieszano w temperaturze 0°C z 0,77 ml izotiocyanianu izopropylu aż do rozpuszczenia, po czym roztwór doprowadzono do temperatury pokojowej i mieszano w tej temperaturze w ciągu 48 godzin. Mieszaninę preakcyjną odsączono i z przesączu odparowano pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym pozostałość przekrystalizowano z 300 ml metanolu. Otrzymano 1-(3-izopropylotioureido)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen o temperaturze topnienia 197–198°C z rozkładem.

Przykład III. Powtórzono proces opisany w przykładzie II, z tą różnicą że zamiast 1-(3-izopropylotioureido)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen stosowano jako związki wyjściowe odpowiednie pochodne ureidotio-ureidobenzenu wytworzone w sposób jak opisano w przykładzie II. Otrzymano w postaci chlorowodorku

związki o wzorze 4, w którym znaczenie symboli R^1 i R^2 , pozycje podstawników w pierścieniu benzenowym oraz charakterystykę wytworzonych związków podano w tablicy I.

Tablica I

R^1	R^2	Pozycje podstawników w pierścieniu	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji	Temperatura topnienia °C
Izopropylowy	p-tolilowy	m	metanol/octan etylu	227–230
Izobutyłowy	p-tolilowy	m	etanol	197–198
Izopropylowy	p-chlorofenylowy	p	etanol	193–194
Izobutyłowy	p-chlorofenylowy	p	etanol	175–177
Izopentylowy	p-chlorofenylowy	p	etanol	190–191
Izobutyłowy	p-tolilowy	p	metanol/woda	223–225

Przykład IV. Powtórzono proces opisany w przykładzie II, z tą różnicą, że zamiast 1-(3-izopropylotioureido)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzeru stosowano jako związki wyjściowe odpowiednie pochodne ureidotioureidobenzenu wytworzone w sposób jak opisano w przykładzie II. Otrzymano w postaci chlorowodoru związki o wzorze 1, określone wzorem 4, w którym R^1 i R^2 , pozycje podstawników w pierścieniu benzenowym oraz charakterystykę wytworzonych związków podano w tablicy II.

Tablica II

R^1	R^2	Pozycja podstawników w pierścieniu	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji	Temperatura topnienia °C
p-chlorofenylowy	n-butyłowy	m	etanol/eter naftowy	199–201
p-chlorofenylowy	izobutyłowy	m	etanol/eter naftowy	207–209
p-chlorofenylowy	n-oktyłowy	m	etanol/eter naftowy	180–183
p-chlorofenylowy	o-chlorofenylowy	p	etanol/eter naftowy	170–175
p-tolilowy	fenyłowy	p	etanol/eter naftowy	236–238
fenyłowy	p-chlorofenylowy	m	etanol	210–214
etyłowy	p-bromofenylowy	m	metanol	231–234
izobutyłowy	m-chlorofenylowy	m	metanol/octan etylu	218
izobutyłowy	o-chlorofenylowy	m	metanol	202
izobutyłowy	p-bromofenylowy	m	metanol/octan etylu	216–218
izobutyłowy	p-nitrofenylowy	m	metanol/octan etylu	239–241
izobutyłowy	p-etoksyfenylowy	m	etanol/eter naftowy	166–167

Przykład V. Zawieszę 33,2 g chlorowodoru 1-(3-izobutylotioureido)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzeru w octanie etylu energicznie mieszano w temperaturze pokojowej z roztworem 4 g wodorotlenku sodu w 200 ml wody destylowanej, aż do całkowitego rozpuszczenia substancji stałej, następnie dokładnie oddzielono warstwę organiczną i mieszano ją w roztworze 11,9 g laktonu kwasu glikonowego w 250 ml wody destylowanej w ciągu 16 godzin. Z oddzielonej fazy wodnej, po odparowaniu przez liofilizację otrzymano glikonian 1-(3-izobutylguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzeru, który po krystalizacji z małej objętości bezwodnego etanolu miał temperaturę topnienia 144–146°C.

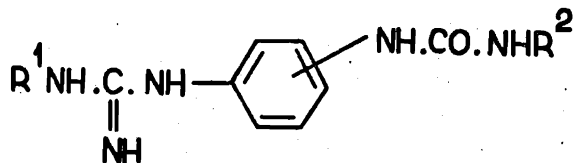
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych guanidynofenylomocznika o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik etylowy, R^2 oznacza rodnik bromofenylowy i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta, lub R^1 oznacza rodnik izopropylowy, izobutyłowy, izopentylowy lub fenyłowy R^2 oznacza rodnik chlorofenylowy, bromofenylowy, nitrofenylowy, etoksyfenylowy lub tolilowy i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta lub para, lub R^1 oznacza rodnik chlorofenylowy, R^2 oznacza rodnik alkilowy o 3–10 atomach węgla i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta, lub R^1 oznacza rodnik chlorofenylowy lub tolilowy, R^2 oznacza rodnik fenyłowy lub o-chlorofenylowy i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji para, oraz farmaceutycznie dozwolonych soli addycyjnych tych związków z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek tioureidowy o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, lub sól tiouroniową tego związku, poddaje się reakcji z amoniakiem w obecności katalizatora, po czym wytworzony związek ewentualnie przetwarza się w sól addycyjną z kwasem.

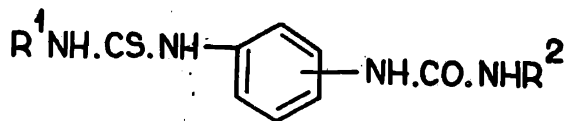
2. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako katalizator stosuje się tlenek metalu z grupy IIB lub IVA układu okresowego pierwiastków.

3. Sposób, według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że jako katalizator stosuje się tlenek rtęci lub tlenek ołowiu PbO.

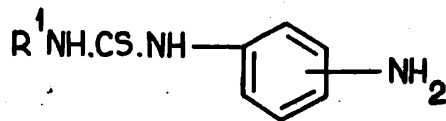
4. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako sól tiouroniową związku o wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają znaczenie jak w zastrz. 1, stosuje się chlorek lub bromek S-metylo- lub S-etylo- albo S-benzylotiouroniowy.



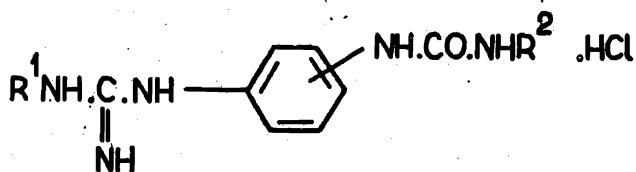
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4