



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.12.73 (P. 182409)

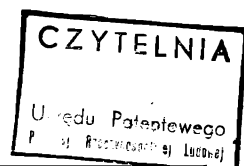
Pierwszeństwo: 02.11.73 dla zastrz. nr 1-3
Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1978

MKP C07c 91/40

Int. Cl.² C07C 91/40



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych aminofeniloetanoloamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych aminofeniloetanoloamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, jodu lub grupę cyjanową, R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, cykloalkilową, cykloalkiloalkilową, alkenylową, alkinyłową lub ewentualnie podstawioną grupę aralkilową.

Związki o powyższym wzorze ogólnym 1 posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, oprócz działania analgetycznego, zwalniającego skurcz macicy i przeciwskurczowego działania na poprzecznie prążkowane umięśnienie, wskazują one w szczególności działanie β_2 -mimetyczne i/lub β_1 -blokujące, przy czym w zależności od podstawników odznaczają się jednym lub drugim działaniem. I tak d(+)-związki w szczególności działają selektywnie na β_1 -receptory, a l(—)-związki wykazują znakomite działanie na β_2 -receptory.

Niektóre związki o podobnej budowie znane są z brytyjskich opisów patentowych nr nr 1 199 330 i 1 180 890, opisów patentowych RFN nr nr 1 543 928, 1793 416 oraz ze szwajcarskiego opisu patentowego nr 513 113.

Ponadto związki o wzorze 1 wykazują odmienne właściwości farmakologiczne, a mianowicie oprócz działania analgetycznego, zwalniającego skurcz macicy i przeciwskurczowego działania na poprzecznie prążkowane umięśnienie, związki te wykazują w szczególności działanie β_2 -mimetyczne i/lub β_1 -blokujące, przy czym w zależności od ich podstawienia wysuwa się na plan pierwszy jedno lub drugie działanie.

2

Działanie farmakologiczne związków omówionych w cytowanej literaturze patentowej przedstawia się następująco:

W opisie patentowym RFN nr 1 543 928 opisane są 4-amino-3,5-dwubromo i 4-amino-3-bromo-5-chlorofeniloetanoloaminy, wykazujące w szczególności właściwości analgetyczne.

W opisie patentowym RFN nr 1 793 416 opisany jest sposób wytwarzania 1-(4-amino-3,5-dwuchlorofenilo)-2-III-rzęd.butyloaminoetanolu, wykazującego w szczególności właściwości broncholityczne.

Szwajcarski opis patentowy nr 513 113 opisuje dalsze sposoby wytwarzania znanych z wyżej wymienionego niemieckiego opisu patentowego 4-amino-3,5-dwuchlorowcofeniloetanoloamin. Otrzymywane związki odznaczają się działaniem analgetycznym, broncholitycznym, uspakajającym, przeciwgorączkowym i łagodzącym kaszel, w zależności od występujących podstawników.

Wzór ogólny podany w brytyjskim opisie patentowym nr 1 199 330 obejmuje między innymi wprawdzie również 4-aminomonochlorowcofeniloetanoloaminę, jako najbardziej zbliżony związek zaledwie opisany jest w przykładzie 12 1-(3-amino-4-bromofenilo)-2-cyklopropyloaminoetanolu.

Związki z tego patentu wykazują działanie hamujące monoamino-oksydazę i działanie na centralny układ nerwowy.

Brytyjski opis patentowy nr 1 180 890 omawia między innymi 4-amino-3-chloro i 4-amino-3-bromofeniloetanoloaminę, wykazującą w szczególności działanie analgetyczne.

Według wynalazku nowe związki wytwarzają się przez nitrowanie związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się

stosując środek nitrujący, zwłaszcza kwas azotowy lub mieszaninę stężonego kwasu azotowego i stężonego kwasu siarkowego, skutecznie w temperaturze od -20° do 100°C .

Otrzymane sposobem według wynalazku związku o wzorze ogólnym 1 można następnie ewentualnie rozdzielić na ich optycznie czynne antypody przez rozszczepienie racematu.

Rozszczepienie racematu d,l-związku o wzorze ogólnym 1 zachodzi zwłaszcza za pomocą frakcjonowanej krystalizacji mieszaniny jego diastereomerycznych soli z optycznie czynnymi kwasami, takimi jak np. kwas D(–)-winowy, L(+)-winowy, dwubenzoiolo-D-winowy, dwubenzoiolo-L-winowy, (+)-kamforo-10-sulfonowy, L(–)-jabłkowy, L(+)-migdalaowy, d- α -bromo-kamforo- π -sulfonowy, lub l-chinowy. Rozszczepienie racematu można jednak prowadzić również za pomocą chromatografii kolumnowej na optycznie czynnym nośniku, np. acetylocelulozie.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1, można ewentualnie przeprowadzić z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z 1 lub 2 równoważnikami odpowiedniego kwasu. Jako kwasy nadają się np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, mlekowy, cytrynowy, winowy, maleinowy lub fumarowy.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki otrzymuje się znanymi z literatury metodami.

Stosowany jako produkt wyjściowy związek o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się, np. przez reakcję odpowiedniego ketonu borowodorkiem sodowym. Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 nie muszą występować w każdym przypadku w postaci czystej, można je również stosować jako produkty surowe.

Jak już wyżej wspomniano nowe związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne w szczególności działanie β_2 -mimetyczne i/lub β_1 -blokujące.

Tytułem przykładu poddano badaniom na działanie na β -receptory następujące związki:

A = 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-nitrofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanol i

B = 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-nitrofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanol.

Działanie β_1 -blokujące badano jako antagonistyczne wobec wywołanego standardową dawką 1,0 γ/kg , wprowadzanego dożylnie siarczanu N-izopropylu-noradrenaliny, częstoskurczu na uspiionych kotach. Z wypośrodkowanego z osiąganego za pomocą różnych dawek procentowego osłabienia wzrostu częstotliwości uderzeń serca, spowodowanego siarczanem N-izopropylu-noradrenaliny oznaczono ED_{50} przez graficzną ekstrapolację (tablica II).

Działanie β_2 -mimetyczne badano jako antagonistyczne wobec wywołanego dożylnie dawką 20 γ/kg acetylocholinylu skurczu oskrzeli u świń morskich, poddawanych badaniu metodą Konzett-Rössler'a. Z osiąganego za pomocą różnych dawek procentowego osłabienia skurczu oskrzeli, oznaczono przez graficzną ekstrapolację ED_{50} (tablica I).

Ostrą toksyczność substancji oznaczano na grupach myszy, składających się z 10 sztuk zwierząt. LD_{50} obliczano na podstawie dawek podawanych dożylnie, przy których padło 50% zwierząt w ciągu 14 dni. Badanie prowadzono metodą Lichtfield'a i Wilcoxon'a (tablica II).

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami czynnymi przerabiać w zwykłe stosowane formy użytkowe. Dawka jednostkowa wynosi 1–100 γ , zwłaszcza jednak 5–50 γ .

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Tablica I

Substancja	Działanie β_2 -mimetyczne			Czas działania w minutach
	n_1	n_2	ED_{50} γ/kg dożylnie	
B	5	3	31,5	80

n_1 = liczba zwierząt/dawka

n_2 = liczba branych pod uwagę dawek przy oznaczaniu ED_{50} .

Tablica II

Substancja	Działanie na β_1 -receptory			LD_{50} mg/kg dożylnie
	n_1	n_2	ED_{50} γ/kg dożylnie	
A	5	4	2,8	35,8
B	6	4	4,5	42,4

n_1 = liczba zwierząt/dawka

n_2 = liczba dawek

Przykład I. 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-nitrofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanol.

2,9 g 1-(4'-amino-3'-bromofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu rozpuszcza się w 15 ml mieszaniny stężonego kwasu azotowego i stężonego kwasu siarkowego. Roztwór ogrzewa się przez 1 minutę do temperatury 80 – 85°C , po czym wylewa na lód. Mieszaninę alkaliczuje się stężonym amoniakiem i następnie ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy przemywa się wodą i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym (eluent: chloroform:metanol = 8:2) i surowy produkt przekształca się w octanu etylu. Temperatura topnienia 1-(4'-amino-3'-bromo-5'-nitrofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu: 158 – 152°C .

Przykład II. 1-(4'-amino-3'-chloro-5'-nitrofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanol.

Temperatura topnienia: 148 – 149°C . Wytwarza się z 1-(4'-amino-3'-chlorofenylo)-2-III-rzęd. butyloaminoetanolu i mieszaniny kwasu azotowego/kwasu siarkowego analogicznie, jak w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych aminofenyloetanolamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, jodu lub grupę cyjanową, R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, cykloalkilową, cykloalkiloalkilową, alkenylową, alkinylową lub ewentualnie podstawioną grupę aralkilową oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, nitruje się i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

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

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że nitrowanie prowadzi się za pomocą kwasu azotowego lub mieszaniny kwasu azotowego i stężonego kwasu siarkowego w temperaturze od -20° do 100°C .

5

4. Sposób wytwarzania nowych aminofenyletanoamin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, jodu lub grupę cyjanową, R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, cykloalkilową, cykloalkilową, alkenylową, alkinylową lub ewentualnie podstawioną aralkilową w postaci ich optycznie czynnych antypodów, jak również fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, nitruje się i otrzymany racemat rozszczepia na optycznie czynne antypody i ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

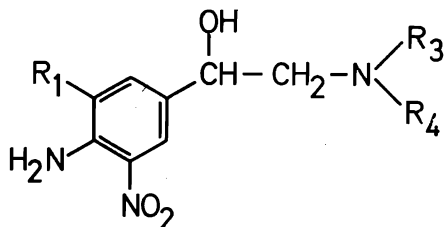
6

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

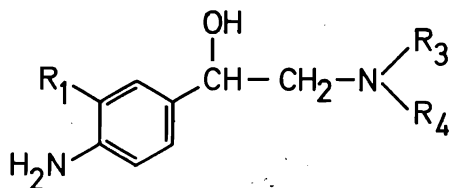
6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że nitrowanie prowadzi się za pomocą kwasu azotowego lub mieszaniny stężonego kwasu azotowego i stężonego kwasu siarkowego, w temperaturze od -20° do 100°C .

7. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że rozszczepienie racematu prowadzi się za pomocą frakcjonowanej krystalizacji diastereomerycznych soli.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako optycznie czynne kwasy pomocnicze stosuje się kwas D(—)-winowy, dwubenzoiolo-D-winowy, dwubenzoiolo-L-winowy, (+)-kamforo-10-sulfonowy, L(—)-jabłkowy, L(+)-migdałowy, d- α -bromokamforo- π -sulfonowy lub l-chinowy.



Wzór 1



Wzór 2