



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 16.01.74 (P. 183004)

Pierwszeństwo: 17.01.73 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego  
Polskiej Rzeczpospolitej Ludowej

Int. Cl.<sup>2</sup>  
C07C 93/06  
C07C 149/32

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

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

### Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, zawierającą do 7 atomów węgla, grupę arylo-niższalkilową, zawierającą do 12 atomów węgla, której część arylowa oznacza zwłaszcza resztę fenylową ewentualnie jedno- lub wielopodstawioną niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, zawierającą do 7 atomów węgla każda, chlorowcem lub grupą trójfluorometylową, R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, niższą grupę alkoksylową lub niższą grupę alkokenyloksylową lub niższą grupę alkailową zawierającą do 7 atomów węgla każda, chlorowcem lub grupą trójfluorometylową, R<sub>2</sub> oznacza niższą grupę alkilową, zawierającą do 7 atomów węgla, R<sub>3</sub> oznacza niższą grupę alkilową, zawierającą do 3 atomów węgla oraz ich soli.

Nowe związki posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne. Blokują one sercowe  $\beta$ -receptory, co wykazano u narkotyzowanego kota za pomocą określenia zdolności tych związków, podanych dożylnie w dawkach po 0,02 — 2 mg/kg, w działaniu znoszącym tachykardię (częstoskurcz), wywołaną dożylną dawką 0,5  $\mu$ g/kg siarczanu d/l izoproterenolu, następnie związki te blokują naczyniowe  $\beta$ -receptory co wykazano u narkotyzowanego kota przez określenie antagonizmu w rozszerzeniu naczyń wywołanego dożylną dawką 0,5  $\mu$ g/kg siar-

2

czanu d/l izoproterenolu, znoszonego dożylną dawką 3-mg/kg lub większą. Blokują  $\beta$ -receptory jak wykazano in vitro na izolowanych sercach świnek morskich przy określeniu tachykardii wywołanej siarczanem d/l izoproterenolu w ilości 0,005  $\mu$ g/ml a znoszonej przez nowe związki w stężeniach 0,02 — 2  $\mu$ g/ml.

Nowe związki zatem mogą być stosowane jako kardioselektywne substancje przeciwdziałające stymulacji adrenergicznych  $\beta$ -receptorów, odpowiednio do stosowania przy arytmiach i w chorobie Angina Pectoris. Produkty wyjściowe nie działają kardioselektywnie. Tak więc sposobem według wynalazku otrzymano nowe związki o nieoczekiwanie korzystnych właściwościach. Nowe związki mogą również być zastosowane jako cenne półprodukty do otrzymywania innych potrzebnych związków, zwłaszcza aktywnych farmakologicznie.

Na uwagę zasługują aminy o wzorze 1, w którym R jest korzystnie grupą izopropylową, R<sub>2</sub> oznacza grupę metylową, R<sub>3</sub> oznacza grupę 1,2-etylenową. Korzystnym związkiem jest zwłaszcza 1-[4-/2-metylotioetoksy/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

Dane dotyczące własności związków o wzorze 1 przedstawione są w następującej tabelicy.

Według wynalazku nowe związki otrzymuje się w ten sposób, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R<sub>2</sub>-Z<sub>2</sub>, w których to wzorach R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane zna-

Tablica

OR <sub>2</sub> SR <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R	Zahamowanie często- skurczu wywołanego przez izoproterenol na wyizolowanych sercach świnek morskich ED <sub>50</sub> w µg/ml
—OCH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —S—CH <sub>3</sub>	H	—CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,14
—OCH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —S—CH <sub>3</sub>	H	III-rz.-butyl	0,4
—OCH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —S—CH <sub>3</sub>	3—Cl	—CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,23
—OCH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —S—CH <sub>3</sub>	2—CH <sub>3</sub>	—CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,18
—OCH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —S—CH <sub>3</sub>	H	—CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,19
—OCH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —S—CH <sub>3</sub>	2-allil	—CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,27
—OCH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —S—CH <sub>3</sub>	H	1-fenyl-3-metylo-3-pro- pyl	~3,0
—OCH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	H	—CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,13
—OCH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —SS—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	—CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,23

czenie, jedna z reszt Z<sub>1</sub> i Z<sub>2</sub> oznacza grupę merkaptanową, a druga stanowi reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową.

Tak więc, albo związek o wzorze 3 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R<sub>2</sub>Z, albo związek o wzorze 4 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R<sub>2</sub>-SH, przy czym R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową.

Reakcję tę prowadzi się w znany sposób. W przypadku jeśli substratem jest reaktywny ester, reakcję prowadzi się korzystnie w obecności zasadowego środka kondensacji i/lub z nadmiarem aminy. Odpowiednimi zasadowymi środkami kondensacji są na przykład wodorotlenki metali alkalicznych, takie jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, węglany metali alkalicznych, takie jak węglan potasowy i alkoholany, takie jak etylen sodowy, etylen potasowy i IIIrzęd.-butylen potasowy.

Zdolną do reakcji, zestryfikowaną grupę hydroksylową jest zwłaszcza grupa hydroksylowa zestryfikowana silnym kwasem nieorganicznym lub organicznym, przede wszystkim kwasem chlorowcowodorowym, jak chlorowodorowym, bromowodorowym lub jodowodorowym, następnie siarkowym lub silnym organicznym aromatycznym kwasem sulfonowym jak na przykład kwas benzenosulfonowy, 4-bromobenzenosulfonowy lub 4-toluenosulfonowy. Tak więc Z oznacza zwłaszcza chlor, brom lub jod.

W zależności od warunków prowadzenia reakcji otrzymuje się produkty końcowe w postaci wolnej lub również w postaci objętej wynalazkiem — soli addycyjnych z kwasami.

Tak więc można otrzymać na przykład zasadowe, obojętne lub mieszane sole ewentualnie także ich pół-, jedno-, półtora- lub wielowodziany. Sole addycyjne nowych związków z kwasami można przeprowadzać, w znany sposób w wolne związki, na przykład za pomocą zasadowych związków, takich jak alkalia lub wymiennicze jonowe. Z drugiej strony można z otrzymanych wolnych zasad tworzyć sole z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami. Do otrzymywania soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza także kwasy, które

są odpowiednie do tworzenia soli mających zastosowanie w lecznictwie. Takimi kwasami są: kwasy chlorowcowodorowe, siarkowe, fosforowe, azotowe, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne, karboksylowe lub sulfonowe jak mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogrynony, benzoesowy, p-amino-benzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy lub embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksy-sulfonowy, etylenosulfonowy, hydroksyetasulfonowy, chlorowcobenzonosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfonilowy.

Te lub inne sole nowych związków jak na przykład pikryniany mogą służyć także do oczyszczania otrzymanych wolnych zasad, przy czym przeprowadza się wolną zasadę w sól, wydziela ją i z soli przeprowadza z powrotem w wolną zasadę.

Dzięki małym różnicom między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci soli rozumie się zarówno w uprzednich wywodach jak i poniżej, pod nazwą wolne związki ewentualnie także odpowiednio ich sole.

Nowe związki można otrzymać w zależności od wyboru produktów wyjściowych i sposobu postępowania jako optyczne antypody racematy lub ponieważ posiadają co najmniej dwa asymetryczne atomy węgla, także w postaci mieszaniny izomerów (mieszaniny racematów).

Otrzymane mieszaniny izomerów (racematów) można na podstawie różnic fizyko-chemicznych rozdzielić na dwa stereoizomery (diastereoizomery) czyste racematy, na przykład metodą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Otrzymane racematy można rozdzielić znanymi metodami na przykład przez krystalizację z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą drobno-ustroju lub przez reakcję z optycznie czynnym kwasem tworzącym sole ze związkami racemicznymi i rozdzielenie tak otrzymanych soli, na przykład na podstawie ich różnej rozpuszczalności, na diastereoizomery, z których mogą być wydzielone antypody przez działanie odpowiednim środkiem.

Stosuje się zwłaszcza kwasy optycznie czynne, jak na przykład D- i L- postaci kwasu winowego, dwu-o-toluilowinowego, jabłkowego, migdałowego, komforosulfonowego lub chinowego. Korzystnie izoluje się aktywnie obie antypody.

Celowo stosuje się przy przeprowadzaniu sposobu według wynalazku takich produktów wyjściowych, które prowadzą do przyłączenia wybranej grupy w produkcie końcowym, a szczególnie do opisanych lub wyróżnionych produktów końcowych.

Pewne produkty wyjściowe są znane. Nowe produkty wyjściowe można otrzymać znanymi metodami, między innymi w sposób opisany w przykładach.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze na przykład w postaci preparatów leczniczych, które zawierają je jako takie lub w postaci ich soli w mieszaninie z na przykład nośnikami odpowiednimi do stosowania dojelitowego lub pozajelitowego, organicznymi lub nieorganicznymi, stałymi lub ciekłymi. Do wytwarzania ich stosuje się takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami jak na przykład wodę, żelatynę, cukier mleczny, skrobię stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, benzyloalkohole, gumę arabską, polialkilenoglikole, wazelinę, cholesterynę lub inne znane w lecznictwie nośniki.

Preparaty farmaceutyczne można wytwarzać na przykład w postaci tabletek, drażetek, kapsulek, czopków, maści, kremów lub w postaci ciekłej jako roztwory (na przykład jako eliksir lub syrop), zawiesin lub emulsji. Ewentualnie poddaje się je sterylizacji i względnie lub zawierają one środki pomocnicze jak konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne lub bufony. Mogą one zawierać również inne cenne terapeutycznie środki. Zwykłymi metodami można również otrzymać preparaty, które mogą znaleźć zastosowanie w weterynarii.

Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 4,5 g 1-4-hydroksyfenoksy/2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu rozpuszczonego w 70 ml acetonu, zadaje się 3,0 g węglanu potasu i 5,7 g 1,2-dwubromoetanu i ogrzewa mieszając, pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Mieszaninę reakcyjną przesącza się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się surowy 1-[4-/2-bromoetoksy/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu, który zadaje się 4,7 g merkaptanu metylowego i 6,0 g etylanu sodowego w 70 ml absolutnego etanolu, w temperaturze 0—5°C i pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, zadaje 50 ml 2n wodorotlenku sodowego i ekstrahuje 300 ml octanu etylu. Fazę organiczną suszy się i odparowuje, po czym pozostały olej neutralizuje się 2n kwasem solnym. Po odparowaniu pozostałość przekrystalizowuje się z butanonu i otrzymuje się 1[4-/2-metylotiotoksy/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan w postaci chlorowodoru o temperaturze 102—103°C.

Przykład II. Do roztworu 0,8 g wodorotlenku sodu w 50 ml bezwodnego etanolu, wprowadza się w temperaturze 0° suchy siarkowódz az do przyrostu masy 0,35 g. Otrzymany roztwór wodoro-

siarczku sodu nadaje się roztworem, otrzymanym według przykładu I, surowego 1-[4-/2-bromo-etoksy/fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propanu w 60 ml dwumetaloformamidu i odstawia na 24 godziny w zamkniętej kolbie w temperaturze 40°C. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w ciągu godziny na wrzącej łaźni wodnej i oziębia do 0—5°C i w tej temperaturze wprowadza się roztwór 6,0 g etylanu sodu w 70 ml bezwodnego alkoholu i wreszcie roztwór 1,9 g bromku metylu w 25 ml dwumetyloformamidu, następnie odstawia mieszaninę reakcyjną w zamkniętej kolbie na 20 godzin w temperaturze pokojowej. Po przerobieniu mieszaniny jak opisano w przykładzie I otrzymuje się chlorowódek 1-[n-/metylotiotoksy/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan o temperaturze topnienia 102—103°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

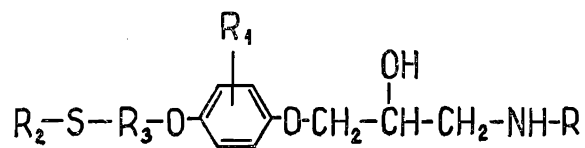
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, grupę arylońszkoalkilową zawierającą do 12 atomów węgla, której część arylowa oznacza zwłaszcza resztę fenyłową ewentualnie jedno lub wielopodstawioną niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkoksylową zawierającą do 7 atomów węgla każda, chlorowcem lub grupą trójfluorometylową, R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkenyloksylową lub niższą grupę alkanoilową zawierającą do 7 atomów węgla, chlorowcem lub grupą trójfluorometylową, R<sub>2</sub> oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, R<sub>3</sub> oznacza niższą grupę alkilenową zawierającą do 3 atomów węgla oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R<sub>2</sub>-Z<sub>2</sub>, w których to wzorach R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, jedna z reszt Z<sub>1</sub> i Z<sub>2</sub> oznacza grupę merkaptanową a druga stanowi reaktywną zestryfikowaną grupę hydroksylową i ewentualnie otrzymane w postaci mieszaniny izomerów związków o wzorze 1 rozdziela się na czysto izomery, i/lub otrzymane racematy rozdziela się na antypody optyczne i/lub otrzymane wolne zasady przeprowadza się w ich sole lub otrzymane sole przeprowadza się w wolne zasady.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substraty stosuje się związki, w których reaktywną zestryfikowaną grupę hydroksylową stanowi grupa hydroksylowa zestryfikowana kwasem chlorowcowodorowym, kwasem siarkowym lub kwasem sulfonowym.

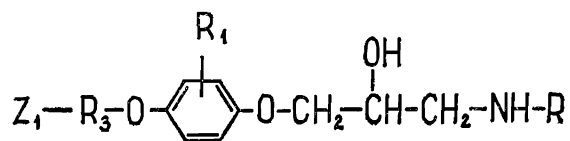
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redakcję prowadzi się w obecności zasadowego środka kondensującego i/lub przy nadmiarze aminy.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako zasadowy środek kondensujący stosuje się alkoholan metalu alkalicznego lub węglan metalu alkalicznego.

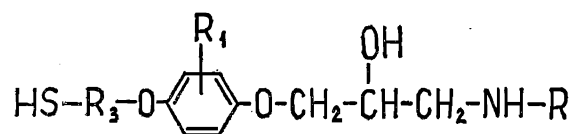
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek wyjściowy o wzorze 2 stosuje się w postaci sali.



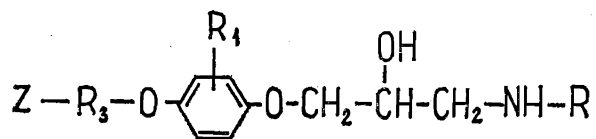
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4