



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

210699
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 05 09 79
(21) {PV 6019-79}
(32) {31} {33} Právo přednosti od 06 09 78
{35819/78} Velká Británie
(40) Zveřejněno 29 05 81
(45) Vydáno 15 07 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 129/12
{C 07 C 129/12,
93/06}
//A 61 K 31/155

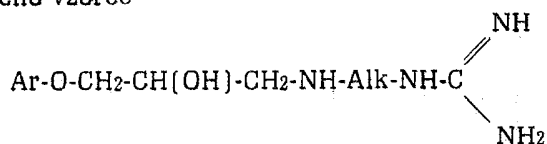
(72)
Autor vynálezu KLINGLER KARL-HEINZ dr., KLEEMANN AXEL dr., STROMAN FRITZ dr. a
THIEMER KLAUS dr., HANAU (NSR)
(73)
Majitel patentu DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER,
FRANKFURT/M. (NSR)

(54) Způsob přípravy substituovaných aminoalkylguanidinů

1

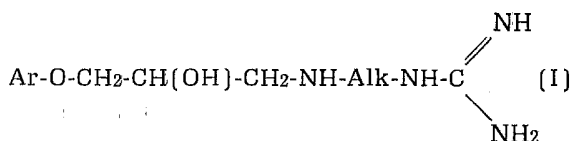
2

Substituované aminoalkylguanidiny obecného vzorce



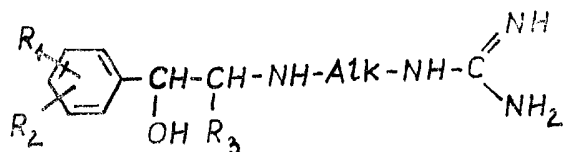
kde alk je alkylenová skupina s 2 až 5 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná hydroxylová nebo indolylová zbytek, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinou, alifatickou acyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenoxy skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, fenylovým zbytkem, atomem halogenu, aminoskupinou, alifatickou acylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, aminokarbonylovou skupinou, ureidoskupinou, alifatickou acylamino skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkenylovou skupinou se 4 až 8 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky vhodné soli, s účinkem snižujícím krevní tlak a blokujícím β -receptory adrenergického nervového systému a způsob jejich přípravy.

Vynález se týká způsobu přípravy substituívaných aminoalkylguanidinů obecného vzorce I,



kde alk je alkylenová skupina s 2 až 5 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná hydroxylovou skupinou, a Ar znamená fenylový, naftyllový nebo indolylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinou, alifatickou acyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenoxyskupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, fenylovým zbytkem, atomem halogenu, aminoskupinou, alifatickou acylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, aminokarbonylovou skupinou, ureidoskupinou, alifatickou acylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkenylovou skupinou se 4 až 8 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky vhodných solí.

V britském patentu č. 1 398 918 jsou popsány sloučeniny obecného vzorce



ve kterém znamená

R₁ vodík nebo hydroxylovou skupinu,

R₂ hydroxylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₃ vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

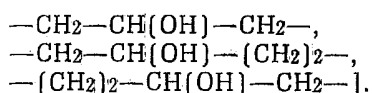
Alk přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku.

Tyto sloučeniny mají broncholytický účinek a účinek rozšiřující koronární cévy a pozitivně inotropní účinnost.

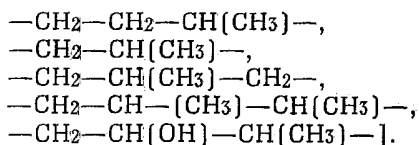
Sloučeniny podle vynálezu jsou farmakodynamicky účinné. Hlavní účinek spočívá v blokování β-receptorů adrenergického nervového systému (účinky isopronalinu na oběh krevní jsou brzděny). Kromě toho mají účinek snižující krevní tlak.

Sloučeniny podle vynálezu mají dobrou terapeutickou šíři a vyznačují se nepatrnými vedlejšími účinky.

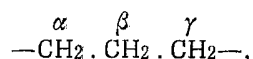
U sloučenin podle vynálezu vzorce I se skládá alkylenová skupina Alk s výhodou ze 2, 3 nebo 4 atomů uhlíku [ethylenová skupina, propylenové skupiny, butylenové skupiny, skupina



Jestliže je skupina Alk rozvětvená, obsahuje obzvláště 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku [např.:



Přítomná hydroxylová skupina je vždy v alkylenové části skupiny Alk, obzvláště v β-poloze ke guanidinové skupině (jestliže je Alk například trimethylenová skupina



je α—poloha polohou, která sousedí s guanidinovou skupinou.

Zbytek Ar je například fenylový nebo naftyllový (1)-zbytek. Příkladem pro heterocyklický zbytek Ar, který může být rovněž nesubstituovaný nebo substituovaný, jak uvedeno výše, je indolyl.

Substituenty zbytků Ar mají obzvláště tyto významy:

alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, například metyl, ethyl, propyl, isopropyl, terc.butyl, butyl,

alkenyl s 2 až 5 atomy uhlíků, s výhodou vinyl, allyl, methallyl, krotyl,

alkinyl s 2 až 5 atomy uhlíku, například propargyl,

cykloalkyl s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, s výhodou cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl,

cykloalkenyl s 5 až 8 atomy uhlíku v kruhu, s výhodou cyklopentenyl, cyklohexenyl, cykloheptenyl,

alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, terc.butoxy,

alkenyloxy a alkinyloxy s 2 až 5 atomy uhlíku například allyloxy, methallyloxy, propargyloxy,

halogen s výhodou fluor, brom nebo chlor; acyl s 2 až 6 atomy uhlíku, například acetyl, propionyl, butyryl, pantanoyl, isobutyryl,

acylamino s 1 až 5 atomy uhlíku, například acetamino, formylamino, propionylamino, butyrylamino, isobutyrylamino, pentanoylamino,

hydroxy nebo acyloxy s 2 až 6, s výhodou s 2 až 5 atomy uhlíku, jako acetoxy, propionyloxy, butyroxý a

aminokarbonyl ($\text{NH}_2\text{—CO—}$) nebo ureido ($\text{H}_2\text{N—CO—NH—}$).

Substituenty Ar mohou být stejné nebo rozdílné, přičemž zbytek Ar může obsahovat více uvedených substituentů, s výhodou jeden, dva nebo také tři uvedené substituenty.

Fenylový zbytek je obzvláště substituovaný v ortho- a/nebo para-poloze.

Pod sloučeninou obecného vzorce I spadájí také možné stereoizomery a opticky aktivní sloučeniny a jejich směsi, obzvláště racemáty. Směsi diastereoizomerů se mohou štěpit známým způsobem, například frakcionovanou krystalizací. Opticky aktivní sloučeniny se mohou získat obvyklými metodami, například překrystalováním solí racemickýchází vzorce I s opticky aktivními kyselinami nebo popřípadě použitím opticky aktivních výchozích produktů při syntéze.

Podle reakčních podmínek a výchozích látek se získají konečné látky vzorce I ve volné formě nebo ve formě solí.

Soli konečných látek se mohou převést známým způsobem, například alkáliemi nebo iontoměníči, opět na báze. Z těchto se získají soli reakcí s organickými nebo anorganickými kyselinami, obzvláště takovými, které jsou vhodné k tvorbě terapeuticky použitelných solí. Příkladem takových kyselin jsou kyseliny halogenvodíkové, kyselina sírová, kyseliny fosforečné, kyselina dusičná, kyselina chloristá, organické mono-, di- nebo trikarboxylové kyseliny alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické řady a kyseliny sulfonové.

Příkladem je kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, fumarová, hydroxymaleinová nebo pyrohroznová, fenylactová, benzoová, p-aminobenzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, embonová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová, ethylensulfonová; kyselina halogenbenzensulfonová, toluensulfonová, naftalensulfonová nebo sulfanová nebo také 8-chlortheofylin.

U dalšího, dále uvedeného způsobu přípravy sloučenin podle vynálezu mohou obsahovat aminoskupiny vstupující do reakce známé a obvyklé ochranné skupiny. Jde o zbytky, které jsou hydrolýzou nebo hydrogenolýzou snadno odštěpitelné a často se již odštěpují během reakce. Jestliže se tyto ochranné skupiny při reakci neodštěpují, potom se provádí odštěpení po reakci. Často obsahují výchozí sloučeniny na základě jejich přípravy již tyto ochranné skupiny.

U těchto ochranných skupin jde například o snadno solvolyticky odštěpitelné acylové skupiny nebo hydrogenačně odštěpitelné skupiny. Solvolyticky odštěpitelné ochranné skupiny se například odštěpí zmýdlením zředěnými kyselinami nebo pomocí zásaditých látek (potaš, soda, vodné roztoky alkálií, alkoholické roztoky alkálií, amoniak) při teplotě v rozmezí 10 až 150 °C, obzvláště 20 až 100 °C.

Hydrogenačně odštěpitelné skupiny, jako α -arylalkylové zbytky (benzylový zbytek) nebo hydroxykarbonylové zbytky (karbобензоxylový zbytek) se výhodně odštěpí katalytickou hydrogenací za přítomnosti obvyklých hydrogenačních katalyzátorů, obzvláště paládia, kysličníku platiny nebo také Raneyova niklu, v rozpouštědle nebo suspenzním činidlem, popřípadě za zvýšeného tlaku při teplotě v rozmezí 20 až 100 °C, obzvláště 40 až 80 °C.

Jako rozpouštědlo nebo suspenzní činidla přicházejí například v úvahu voda, nízké alifatické alkoholy, cyklické ethery, jako dioxan nebo tetrahydrofuran, alifatické ethery, dimethylformamid a další, a směsi těchto činidel.

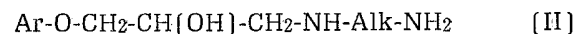
Jako ochranné skupiny, které jsou odštěpitelné hydrogenolýzou, přicházejí například v úvahu benzylový zbytek, α -fenylethyllový zbytek, benzylové zbytky substituované na benzenovém jádře (p-brom- nebo p-nitrobenzylový zbytek), karbобензоxyzbytek, karbобензthiozbytek, terc.butylhydroxykarbonylový zbytek.

Příkladem pro hydrolyticky odštěpitelné zbytky je zbytek trifluoracetyllový, italylový, tritylový, p-toluensulfonylový a podobné a nízké alkanylové zbytky, jako zbytek acetyllový, formylový, terc.butylkarboxyzbytek apod.

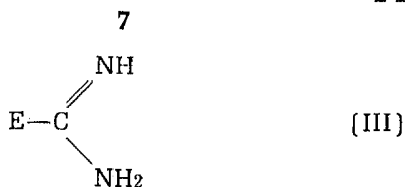
Obzvláště přicházejí v úvahu ochranné skupiny obvyklé při syntéze peptidů a zde obvyklé způsoby odštěpení. Mezi jiným je také možné uvést knížku Jesse P. Greenstein und Milton Winitz „Chemistry of Amino Acids“, N. Y. 1961, John Wiley a. Sons., Inc. sv. 2, například str. 883 ff. Také přichází v úvahu karbalkoxyskupina (například nízkomolekulární).

Jestliže jsou ve výchozích látkách kromě toho alkoholické hydroxylové skupiny a/nebo primární aminoskupiny, mohou se tyto rovněž chránit výše uvedenými ochrannými skupinami, přičemž se provádí odštěpení stejným způsobem.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I se provádí tak, že se nechá reagovat amin obecného vzorce II,



kde Ar a Alk mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III,

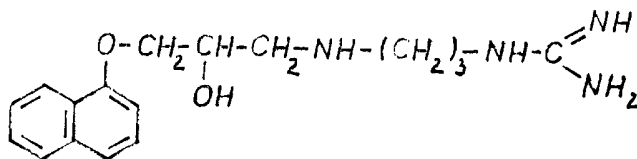


kde E je aminoskupina, která popřípadě obsahuje acylovou ochrannou skupinu nebo znamená alkylmerkaptoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo společně s NH_2 popřípadě tvoří skupinu $=\text{NH}$,

příčemž výchozí sloučeniny obsahují ochranné skupiny, které se popřípadě po reakci odštěpí,

a získané sloučeniny se převedou na farmaceuticky vhodnou sůl.

Způsob podle vynálezu se může provádět v roztoku nebo v tavenině při teplotě v rozmezí 20 až 150 °C, s výhodou za zvýšeného tlaku. Jako rozpouštědlo je vhodná například voda nebo organická rozpouštědla, jako alkoholy, toluen, xylén, dioxan, směsi alkohol-voda. Sloučeniny vzorce III se mohou použít jako volné báze nebo také ve formě obvyklých adičních solí s kyselinou (například síranu nebo hydrochloridu). Jestliže ve vzorci III tvoří E a skupina $-\text{NH}_2$



5,0 g 3-[3-[naftyl-(1)-oxy]-2-hydroxypropylamino]propylaminu se rozpustí v 50 ml ethanolu a 15 ml vody a tento roztok se vaří deset hodin za míchání pod zpětným chladičem s 5,75 g síranu S-methylisothiomočoviny. Upraví se 10% kyselinou sírovou na hodnotu pH 4 až 5, vyloučený síran se odsaje a promyje se vodou a acetonem. Výtěžek: 6,5 g, teplota tání sulfátu 290 až 293 °C (rozklad).

K převedení na lépe rozpustný šfavelan se rozmíchá s louhem sodným a chloroformem, ještě 3X se vytřepe s chloroformem, spojené chloroformové extrakty se suší síranem sodným, odpaří se a alkoholický roztok zbytku se okyslí alkoholickým roztokem kyseliny šfavelové (pH 4 až 5). Vykřystalovaný šfavelan se odsaje a překrystaluje se z vody. Výtěžek: 3,7 g, teplota tání 220 °C (rozklad).

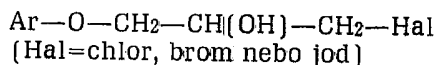
Příprava výchozího produktu:

Do 118 ml 1,3-diaminopropanu se přikape za míchání 11,8 g 3-[naftyl-(1)-oxy]-2-hydroxypropylchloridu. Míchá se 1 hodinu při 60 °C a přebytečný amin se oddestiluje ve vakuu. Zbytek se rozpustí v chloroformu,

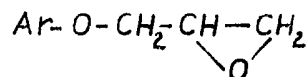
8

dohromady skupinu $=\text{NH}$, jde o diimid kyseliny uhličitě nebo kyanamid.

Výchozí látky vzorce II se získají například reakcí sloučenin vzorce



nebo halogenhydrinů vzorce



s diaminem $\text{H}_2\text{N}-\text{Alk}-\text{NH}_2$ známým způsobem. S výhodou se použije diamin v přebytku. U nesymetrických rozvětvených diaminů je výhodné aminoskupinu, která nemá reagovat s jinou reakční složkou, před reakcí chránit. Osvědčila se například benzylová skupina, která se může po reakci známým způsobem za mírných podmínek odstranit.

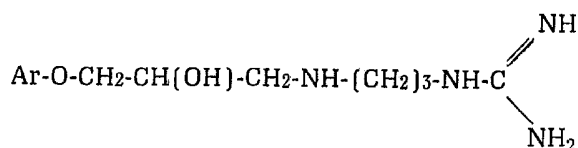
Příklad 1

3-[3-[Naftyl-(1)-oxy]-2-hydroxypropylamino]propylguanidin

vytřepe se 3X s vodou, chloroformová fáze se suší uhličitánem draselným, odpaří se a zbylá báze se rozpustí v etheru. Okyslí se alkoholickým roztokem kyseliny chlorovodíkové, získaný dihydrochlorid se odsaje a překrystaluje z isopropylalkoholu (8 g), teplota tání 180 až 193 °C.

Pro přípravu báze se dihydrochlorid rozpustí ve vodě, zalkalizuje se louhem sodným a vytřepe se butanolem. Zbytek získaný po sušení a odpaření se použije přímo pro následující stupeň.

Analogickým způsobem jako v příkladu 1 se připraví v tabulce 1a uvedené sloučeniny vzorce



z příslušného aminu $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ a S-methylisothiomočoviny nebo O-methylisomočoviny.

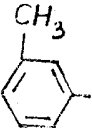
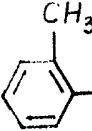
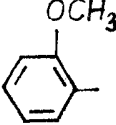
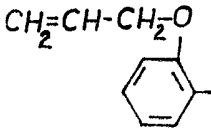
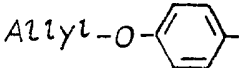
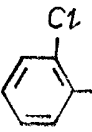
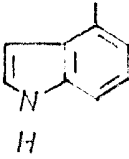
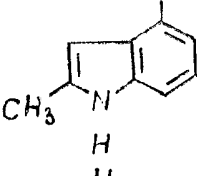
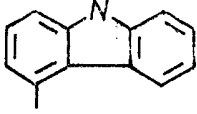
Odpovídající množství výchozích složek jsou uvedena v tabulce 1b. Některé nepatrné

odchylky oproti příkladu 1 jsou uvedeny ve čtvrtém sloupci tabulky 1b.

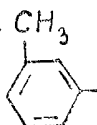
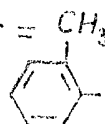
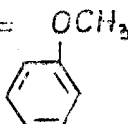
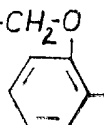
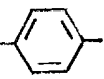
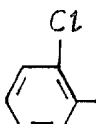
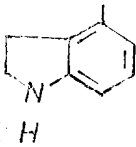
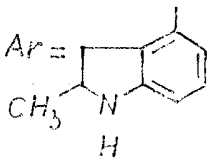
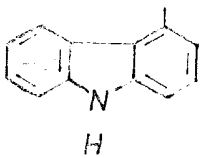
Použité výchozí látky ve sloupci 2 tabul-

ky 1b se mohou připravit analogickým způsobem jako výchozí látky použité v příkladu 1.

Tabulka 1a

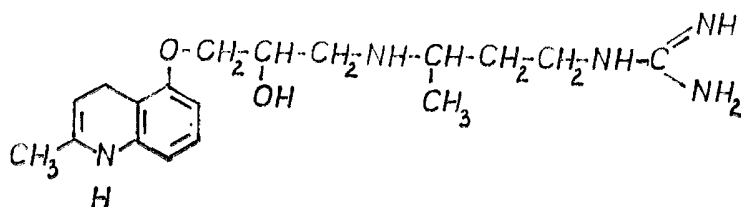
Příkl. číslo	Ar	Teplota tání jako síran °C	Výtěžek/ Poznámky (g)
2		272—274	11,3
3		278—279	10,6
4		256—258	4,3; překrystalizovaný z vody
5		240—244	11,8; překrystalizovaný z vody
6		240—241	8,7
7		268—270	13,4; dihydrochlorid: ze síranu a BaCl ₂ ve vroucí vodě teplota tání 123—125 °C (z isopropyl- alkoholu)
8		281—283 (z H ₂ O)	19
9		233—235 (překrystalovaný z vody)	2,1- di-8-chlor- theofylinát; z 1 molu báze a z 2 molů 8-chlortheofylinu ve vroucím ethanolu, teplota tání 190—197 °C
10		230—234	2,6 překrystalovaný z 50% methanolu
11		231—235	8,1; překrystalovaný ze 40% vodného dimethylacetamidu

Tabulka 1b

Příkl. číslo	Výchozí látka Ar-O-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -NH-H ₂ N-(CH ₂) ₃	S-methyliso- thiomocovina (jako síran)	Jiné rozpouštědlo jako v příkladu 1
2	10,8 g; Ar = 	12,9 g	100 ml ethanolu + 30 ml H ₂ O
3	10 g; Ar = 	11,95	10 ml ethanolu + 30 ml H ₂ O
4	7,6 g; Ar = 	3,7 g O-methylisomocovina — síran	25 ml vody
5	16 g; Ar = 	19 g	200 ml ethanolu + 60 ml H ₂ O
6	16 g; Ar = 	19 g	200 ml ethanolu + 60 ml H ₂ O
7	16,5 g; Ar = 	22,6 g	200 ml ethanolu + 60 ml H ₂ O 2hodinový var
8	16,5 g; Ar = 	22,6 g	200 ml ethanolu + 60 ml H ₂ O
9	6 g; Ar = 	6,35 g	60 ml ethanolu + 20 ml H ₂
10	10 g; Ar = 	10 g	100 ml ethanolu + 30 ml H ₂ O
11	9,15 g; Ar = 	4,5 g	90 ml ethanolu + 18 ml H ₂ O

Příklad 12

3-[3-[2-Methylindolyl-(4)-oxy]-2-hydroxy-
propylamino]butylguanidin



Hydrogenační roztok získaný, jak uvedeno v následujícím, který obsahuje 3-[3-[2-methylindolyl-(4)-oxy]-2-hydroxypropylamino]-butylamin, se nechá reagovat po filtraci během desetihodinového varu se síranem S-methylisothiomočoviny [3,1 g ve 13 ml vody]; pH se upraví zředěnou kyselinou sírovou na 5 a nechá se stát 10 hodin. Potom se odsaje a překrystaluje z vody. Výtěžek 3,9 g; teplota tání síranu 242 až 244 °C [obsahuje 1 mol vody].

Příprava výchozího aminu

34,4 g 1-[2-methylindolyl-(4)-oxy]-2,3-epoxypropanu se nechá reagovat 4 hodiny při teplotě varu ve 250 ml dioxanu s 31 g 1-benzylamino-3-aminobutanu (připravený z 1,3-diaminobutanu a benzylchloridu za přítomnosti uhlíčitanu draselného a následující frakcionovanou vakuovou destilací, teplota tání, 13,332 Pa, 95 až 96 °C). Destiluje se ve vakuu a zbytek se rozpustí v octanu. Octano-

vý roztok se několikrát vytřepe s vodným roztokem kyseliny vinné, spojené vodné fáze se zalkalizují 20% louhem sodným a potom se pětikrát vytřepe s dichlormethanem. Po sušení síranem sodným se filtruje a odpaří se na rotačním odpařováku.

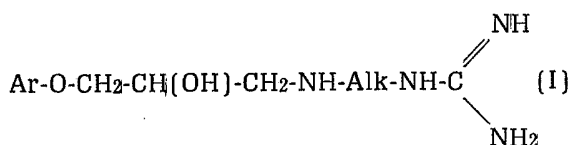
Zbytek se rozpustí v 75 ml acetonu a přidá se acetonický roztok kyseliny maleinové (11,5 g v 50 ml acetonu). Příští den se odsaje, promyje se ethanolem a vysuší se.

13,5 g získaného maleinanu (teplota tání 162 až 164 °C) se rozpustí ve vodě, roztok se zalkalizuje 10% louhem sodným a několikrát se vytřepe etherem za přídavku nepatrného množství ethanolu. Po sušení síranem sodným se oddestiluje a zbylá báze se rozpustí v ethanolu.

Po přídavku 0,7 g 10% paládia na uhlí se hydrogenuje při 60 °C. Získaný 3-[3-[2-methylindolyl(4)-oxy]-hydroxypropylamino]-butylamin se nechá bez izolace dále přímo reagovat.

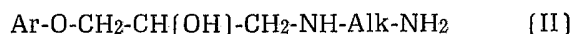
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy substituovaných aminoalkylguanidinů obecného vzorce I,

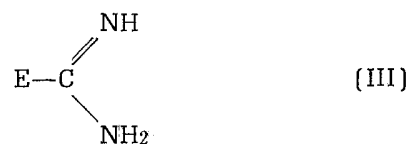


kde alk je alkylenová skupina s 2 až 5 atomy uhlíku, popřípadě substituovaná hydroxylovou skupinou a Ar znamená fenylový, naftyllový nebo indolylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinou, alifatickou acyloxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenoxyskupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, fenylovým zbytkem, atomem halogenu, aminoskupinou, alifatickou acylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, aminokarbonylovou skupinou, ureidoskupinou, alifatickou acylamino skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku

nebo cykloalkenylovou skupinou se 4 až 8 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačený tím že se nechá reagovat amin obecného vzorce II,



kde Ar a Alk mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III,



kde E je aminoskupina, která popřípadě obsahuje acylovou ochrannou skupinu nebo znamená alkylmerkaptoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo společně s NH₂ popřípadě tvoří skupinu = NH, přičemž výchozí sloučeniny se převedou na farmaceuticky vhod- popřípadě po reakci odštěpí, a získané sloučeniny se převedou na farmaceuticky vhodnou sůl.