



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.01.71 (P. 178943)

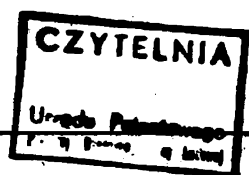
Pierwszeństwo: 08.01.70 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 93/06
C07c 127/12

Int. Cl.² C07C 93/06
C07C 127/00



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych ureidofenoksy-2-hydroksy-3-amino- propanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych ureidofenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanów o ogólnym wzorze 1, R_1 oznacza atom wodoru lub jednowartościową resztę węglowodorową o alifatycznym charakterze, R_2 oznacza jednowartościową resztę węglowodorową o alifatycznym charakterze lub R_1 i R_2 łącznie, oznaczają dwuwartościową resztę węglowodorową o alifatycznym charakterze lub dwuwartościową resztę węglowodorową o alifatycznym charakterze rozdzieloną heteroatomami, R_3 oznacza alifatyczną lub cykloalifatyczną resztę węglowodorową, R_4 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkinylowy, niższy rodnik alkoksylowy, niższy rodnik alkenyloksylowy, niższy rodnik alkinylloksylowy lub atom chlorowca, przy czym reszta ureidowa umiejscowiona jest w położeniu meta lub korzystnie para do reszty zawierającej podstawnik oznaczony symbolem R_3 , jak i ich soli.

Określenie, że reszty węglowodorowe R_1 i R_2 mają charakter alifatyczny oznacza, że pierwszy z atomów węgla, który związany jest z atomem azotu nie należy do układu aromatycznego.

Jednowartościowe reszty węglowodorowe o alifatycznym charakterze oznaczone symbolami R_1 i R_2 mogą być resztami jednakowymi lub różnymi, na przykład węglowodorowymi resztami alifatycznymi, cykloalifatycznymi, lub aryloalifatycznymi, jak na przykład reszta alkilowa, alkenylowa, alkinylowa, cykloalkilowa, cykloalkenylowa, alkilo-

2

cykloalkilowa, lub alkenylocykloalkilowa, alkilocykloalkenylowa lub alkenylocykloalkenylowa, na przykład fenyloalkilowa lub fenyloalkenylowa, a zwłaszcza niższe reszty wymienionego rodzaju, przy czym jako niższe reszty określa się takie reszty, które zawierają do 7 atomów węgla.

Niższymi resztami alkilowymi są na przykład reszty, jak metylowa, etylowa, n-propylowa lub izopropylowa, wyżej wymienione, a w których części cykloalkilowe mają korzystnie znaczenie takie jak podane dla reszt cykloalkilowych, jak reszta 1- lub 2-cyklopentyl-etylowa reszta 1-, 2- lub 2-cykloheksylpropylowa, cykloheptylometylowa lub 1- albo 2-cykloheksyloetylowa.

Resztami cykloalkenyl-alkilowymi lub cykloalkenyl-alkenylowymi są korzystnie takie reszty, z których część alkilowa lub alkenylowa jest niższą resztą alkilową lub alkenylową, zwłaszcza o wyżej podanym znaczeniu, a w których część cykloalkenylowa korzystnie oznacza takie jak wyżej podane reszty cykloalkenylowe, jak reszta 1- lub 2-cyklopentyl-5-etylowa, reszta 1- lub 2-cykloheksyl-5-etylowa, cykloheptyl-1-metylowa lub 1- albo 2-cykloheksyl-3-etylowa.

Resztami fenylo-niskoalkilowymi są na przykład takie reszty, w których część niskoalkilowa ma wyżej podane znaczenie, jak reszta 1- lub 2-fenyl-etylowa lub benzylowa, przy czym część fenyłowa może być ewentualnie podstawiona niższymi resztami alkilowymi, zwłaszcza wyżej wymienionymi

lub niższymi resztami alkoksylowymi, podczas gdy resztami fenyloniskoalkenylowymi są na przykład takie, w których niższa reszta alkenylowa oznacza reszty takie jak 1- lub 2-fenylotenylova lub cynamylowa, przy czym część fenylowa może być ewentualnie podstawiona, tak jak wyżej podano dla reszt fenyloniskoalkilowych.

Niższymi resztami alkoksylowymi są na przykład reszty metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, izopropoksylowa, butoksylowa, amyloksylowa lub metylenodwuoksylowa.

Atomami chlorowca są korzystnie atomy fluoru, chloru lub bromu.

Dwuwartościową resztą węglowodorową o alifatycznym charakterem, którą oznaczają symbole R_1 i R_2 , może być porozielana heteroatomami jest zwłaszcza niższa reszta alkilenowa o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu węglowym, a przede wszystkim reszta węglowodorowa o 4—6 węglowym nieprzerywanym łańcuchu węglowym lub 4—5 węglowym łańcuchu poprzerywanym heteroatomami. Korzystnymi heteroatomami są tlen, siarka i azot. Przykładem tego rodzaju reszt są butylenowa-(1,4), pentylenowa-(1,5), heksylenowa-(1,5), heksylenowa-(2,5), heksylenowa-(1,6), heptylenowa-(1,6), 3-oksapentylenowa-(1,5), 3-oksaheksylenowa-(1,6), 3-tiopentylenowa-(1,5), 2,4-dwumetylo-3-tiopentylenowa-(1,5), 3-azapentylenowa (1,5), 3-niskoalkilo-3-azapentylenowa-(1,5), jak 3-metylo-3-azapentylenowa-(1,5), lub 3-azaheksylenowa-(1,6).

Resztami niskoalkenylloksylowymi są na przykład grupy alkiloksyloowe lub metalliloksyloowe i niskoalkinylloksylowe, a zwłaszcza grupa propargiloksylova.

Alifatyczną lub cykloalifatyczną resztą R_3 jest przede wszystkim alifatyczna lub cykloalifatyczna reszta węglowodorowa, zwłaszcza jedna z wyżej wymienionych.

Nowe związki posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Hamują one kardioselektywnie β -receptory, jak wykazano w badaniach na zwierzętach, na przykład w dawkach dożylnych 0,1—1 mg/kg podawanych kotom w narkozie pentobarbitalowej, w izoproterenolotachykardialnym, a przy dożylnych dawkach w ilości większej niż 10 mg/kg na kotach narkotyzowanych przez zahamowanie izoproterenolowego rozszerzenia naczyń, na izotowanym sercu świnki morskiej według Lansardorffa w stężeniu około 0,3—3 (ml przez zahamowanie tachykardii izoproterenolowej) blokada β -receptorów serca jak również przy dożylnych dawkach około 5—30 mg/kg narkotyzowanego kota przez blokadę naczyniowych β -receptorów. Nowe związki mogą więc być stosowane jako kardioselektywne czynniki blokujące β -receptory. Nowe związki są też cennymi produktami pośrednimi dla otrzymywania innych wartościowych produktów, zwłaszcza związków farmakologicznie czynnych.

Szczególnie cenne są związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenylowy, cykloalkilowy o 4—7 członowym pierścieniu lub fenyloniskoalkilowy, R_2 oznacza resztę węglowodorową taką jak określona symbolem R_1 , a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenylowy lub rodnik cy-

kloalkilowy o 4—7 członowym pierścieniu, R_4 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenylowy, niższy rodnik alkinylowy i niższy rodnik alkoksylowy, zwłaszcza jak wyżej wymienione, rodnik niskoalkenylloksylowy, niskoalkinylloksylowy, chlorowiec, zwłaszcza wyżej wymieniony, a reszta ureidowa umiejscowiona jest w położeniu para do podstawnika zawierającego grupę oznaczoną symbolem R_3 .

Szczególnie cenne ze względu na właściwości farmakologiczne są związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają każdorazowo niskocząsteczkowy alkil, R_3 oznacza niskocząsteczkowy alkil o łańcuchu prostym lub zwłaszcza rozgałęzionym, jak korzystnie II rz. butyl, III rz. butyl lub zwłaszcza izopropyl, lub cykloalkil z 5—7 członowym pierścieniem węglowodorowym, R_4 oznacza niskocząsteczkowy alkenyl, niskocząsteczkowy alkinyl lub zwłaszcza atom wodoru, chlorowiec, niskocząsteczkowy alkil, niskocząsteczkowy akloksyl, niskocząsteczkowy alkenylloksyl, niskocząsteczkowy alkinylloksyl, tak jak 1-[p-N',N'-dwumetyloureido/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropyleminopropan, 1[7m-N',N'-dwumetyloureido/-fenoksy]-hydroksy-3-izopropylaminopropan, 1-[o-alkilo-p-N',N'-dwumatyloureido/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, a szczególnie 1-[o-chloro-p-N',N'-dwumetyloureido/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan, które przykładowo, przy dożylniej dawce 0,1—1 mg/kg kota, pod narkozą pentobarbitalową, hamują tachykardię izoproterenolową (0,5 γ (kg dożylnie), a przy dożylniej dawce ponad 10 mg/kg u kota w narkozie pentobarbitalowej hamują izoproterenolowe rozszerzenie naczyń 0,5 γ , (kg dożylnie) a w stężeniach od 0,3—3 γ (ml hamują na izolowanym sercu świnki morskiej (wg Langendorffa) tachykardię izoproterenolową (0,005 γ (ml) (blokada kardialna β -receptorów), jak również w narkotyzowanego kota blokują w dawkach dożylnych od 5—30 mg/kg β -receptory naczyniowe.

Według wynalazku te nowe związki otrzymuje się w ten sposób, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_4 mają znaczenie wyżej podane przy objaśnieniu wzoru 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, X_1 oznacza grupę hydroksylową, a Z oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową lub X_1 i Z razem tworzą grupę epoksydową, ewentualnie w obecności alkalicznego środka kondensującego.

Reakcję tę prowadzi się według ogólnie znanych zasad. Jeśli związek wyjściowy stosuje się w postaci reaktywnego estru, to związek o wzorze 2 może być stosowany korzystnie w postaci jego fenolanu metalu, jak fenolan metalu alkalicznego, na przykład fenolan sodu, albo reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas, zwłaszcza środka kondensującego, który może tworzyć sól ze związkiem o wzorze 2, jak alkohol metalu alkalicznego.

Wymienione reakcje prowadzi się znanymi sposobami w obecności lub bez środków rozcieńczających, kondensujących i/lub katalizujących, w temperaturze obniżonej, zwykłej lub podwyższonej, ewentualnie w naczyniach zamkniętych.

Zależnie od warunków procesu i związków wyjściowych otrzymuje się produkty końcowe w formie wolnej lub w formie ich soli addycyjnych z kwasami. I tak mogą być na przykład otrzymane zasadowe, neutralne lub mieszane sole, ewentualnie również ich hemi-, mono-, sesqui- lub poliwodziany. Sole addycyjne nowych związków z kwasami mogą być znanymi metodami przeprowadzone w wolne związki, na przykład środkami zasadowymi, jak alkaliami lub wymieniaczami jonowymi. Z drugiej strony otrzymane wolne zasady mogą tworzyć sole z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. Do otrzymania soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które są odpowiednie do tworzenia terapeutycznie dających się stosować soli.

Jako takie kwasy należy wymienić na przykład kwasy chlorowcowodorowe, kwasy siarkowe, kwasy fosforowe, kwas azotowy, kwas nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogronowy; kwas fenylooctowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy lub p-amino-salicylowy, kwas embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy; kwas halogenobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy; metioninę, tryptofan, lizynę lub argininę.

Wymienione jak i inne sole nowych związków, jak na przykład pikryniany, można stosować do oczyszczania otrzymanych wolnych amin, przy czym wolne zasady przeprowadza się w sole, wyodrębnia je i z soli uwalnia ponownie zasady. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w formie wolnej i w formie ich soli określenie „wolny związek” oznacza również odpowiednie sole tych związków.

Nowe związki mogą występować, o ile wykazują obecność asymetrycznych atomów węgla i zależnie od wyboru materiałów wyjściowych i sposobu pracy, jako antypody optyczne lub racematy lub, o ile zawierają co najmniej dwa asymetryczne atomy węgla, także jako mieszaniny izomerów (mieszaniny racematów). Otrzymane mieszaniny izomerów (racematów) mogą być rozdzielone na podstawie różnic fizyko-chemicznych lub składników w znany sposób na oba stereoisomerycznie (diastereomerycznie) czyste racematy, na przykład za pomocą chromatografii i/lub krystalizacji frakcjonowanej.

Otrzymane racematy można rozdzielić za pomocą krystalizacji z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą mikroorganizmów lub w reakcji tworzenia soli optycznie czynnego kwasu ze związkiem racemicznym i rozdzielania w ten sposób otrzymanych soli, na przykład na podstawie ich różnych rozpuszczalności, na diastereomery, z których antypody mogą być uwolnione za pomocą działania odpowiednich środków. Szczególnie używanymi kwasami są optycznie czynne kwasy na przykład D- i X-formy kwasu winowego, kwasu dwu-o-to-

luilo-winowego, jabłkowego, migdałowego kamforosulfonowego lub chinowego. Korzystne jest izolowanie bardziej czynnego z obu antypodów.

W reakcji według wynalazku celowo stosuje się takie produkty wyjściowe, które prowadzą do wymienionych na wstępie grup produktów końcowych, a zwłaszcza do specjalnie opisanych i podkreślonych produktów końcowych. Materiały wyjściowe są znane lub mogą, w przypadku gdy są nowymi, być otrzymane metodami ogólnie znanymi. Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze, na przykład w formie preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki lub ich sole w mieszaninie z nadającymi się na przykład do parenteralnego podawania nośnikami farmaceutycznymi, zawierającymi odpowiednie organiczne, stałe lub płynne nośniki.

Dla wytwarzania preparatów stosuje się takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak na przykład woda, żelatyna, cukier mleczny, skrobia, staerynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzytowe, guma arabska, glikole polietylenowe, wazelina, cholesterol i inne znane nośniki środków leczniczych.

Preparaty farmaceutyczne można wytwarzać w postaci na przykład tabletek, drażetek, kapsułek, czopków, maści, kremów lub w formie ciekłej jako roztwory na przykład jako eliksir lub syrop, zawiesina lub emulsja, które są ewentualnie sterylizowane i/lub zawierają materiały pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole służące zmianie ciśnienia osmotycznego lub bufory, jak również inne terapeutycznie cenne związki. Preparaty, które mogą znaleźć zastosowanie w medycynie weterynaryjnej są wytwarzane znanymi sposobami.

Podane niżej przykłady, w których temperatury podano w stopniach Celsjusza, wyjaśniają, ale w niczym nie ograniczają sposobu według wynalazku.

Przykład I. 20 g p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenolu 15 g 3-izopropylamino-2-hydroksy-1-chloropropanu i 20 g subtelnie rozdrobnionego węglanu potasu, w 250 ml acetonu miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 50°C, mieszaninę poreakcyjną odsąca się od nierozpuszczonych substancji, po czym roztwór acetonowy odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem i otrzymaną pozostałość rozpuszcza w 100 ml 2N roztworu kwasu solnego, przesącza od nierozpuszczonych substancji i ekstrahuje chlorkiem metylenu.

Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną doprowadza się do alkalicznego odczynu za pomocą 2N roztworu wodorotlenku sodu i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan o wzorze 4. Związek ten po krystalizacji z benzenu topnieje w temperaturze 138—139°C.

Przykład II. W analogiczny sposób do opisanego w przykładzie I wytwarza się następujące związki:

1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan o temperaturze topnienia 130°C,

1-[o-allilo-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan o temperaturze topnienia 110—112°C,

1-[n-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan o temperaturze topnienia 130°C,

1-[n-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan o temperaturze topnienia 163°C,

1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloamino-propan o temperaturze topnienia 153—155°C,

1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-IIIrząd-butyloaminopropan o temperaturze topnienia 142—144°C,

1-[p-(3-etyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-IIIrząd-butyloaminopropan o temperaturze topnienia 123—124°C,

1-[p-cykloheksyloureido/-fenoksy]-2-hydroksy-3-IIIrząd-butyloaminopropan o temperaturze topnienia 144—146°C,

1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan o temperaturze topnienia 157—160°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych ureidofenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub jednowartościową resztę węglowodorową o alifatycznym charakterze, R_2 oznacza jednowartościową resztę węglowodorową o alifatycznym charakterze lub R_1 i R_2 razem, oznaczają dwuwartościową resztę węglowodorową o alifatycznym charakterze lub dwuwartościową resztę węglowodorową o alifatycznym charakterze porozielną heteroatomami, R_3 oznacza alifatyczną lub cykloalifatyczną resztę węglowodorową, R_4 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkenylowy, niższy rodnik alkinyłowy, niższy rodnik alkoksylowy, niższy rodnik alkenyloksylowy, niższy rodnik alkinyloksylowy lub atom chlorowca, przy czym reszta ureidowa umiejscowiona jest w położeniu meta lub para do reszty zawierającej podstawnik oznaczony symbolem R_3 , jak i ich soli, **znamienny tym**, że ureidofenol o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, X oznacza grupę hydroksylową, a Z oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową lub X i Z razem oznaczają

grupę epoksydową lub poddaje się reakcji ich sole, ewentualnie w obecności zasadowego środka kondensującego i ewentualnie utrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela się na czyste izomery i/lub otrzymane racematy rozszczepia się na optyczne antypody i/lub otrzymaną wolną zasadę przeprowadza się w jej sole lub otrzymane sole przekształca się w wolne zasady.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 3, w którym Z oznacza grupę wodorotlenową zestryfikowaną kwasem chlorowcowodorowym, siarkowym lub aromatycznym kwasem sulfonowym.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 3, w którym Z oznacza atom chloru, bromu lub jodu.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 3, w którym Z oznacza grupę wodorotlenową zestryfikowaną kwasem benzenosulfonowym, p-bromobenzenosulfonowym lub p-toluenosulfonowym.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2 stosuje się w postaci fenolanu metalu.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako fenolan metalu stosuje się fenolan metalu alkalicznego.

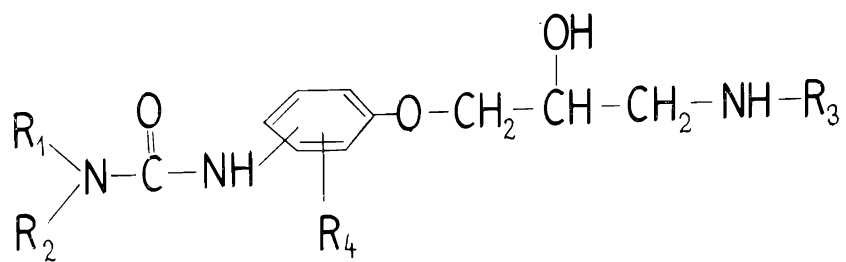
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zasadowy środek kondensujący stosuje się związek tworzący sól ze związkiem o wzorze 2.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenol, z 3-izopropylloamino-2-hydroksy-1-chloropropanem i otrzymuje 1-[o-chloro]p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan.

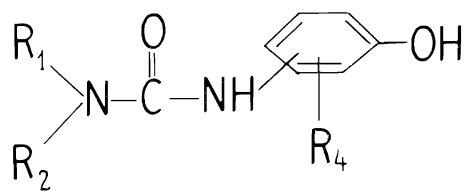
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenol, z 3-izopropylloamino-2-hydroksy-1-chloropropanem i otrzymuje 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji o-allilo-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenol, z 3-izopropylloamino-2-hydroksy-1-chloropropanem i otrzymuje 1-[o-allilo-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan.

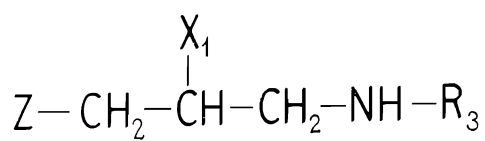
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji m-(N',N'-dwumetyloureido)-fenol, z 3-izopropylloamino-2-hydroksy-1-chloropropanem i otrzymuje 1-[m-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan.



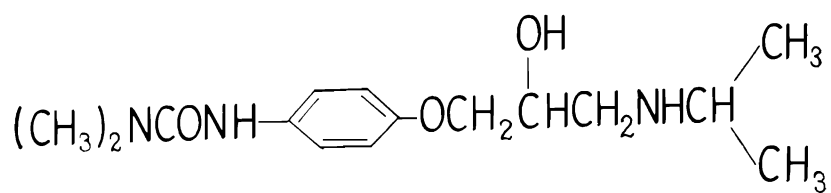
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4