



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.01.74 (P. 183 003)

Pierwszeństwo: 26.10.73 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1978

MKP C07c 93/06
C07c 149/32

Int. Cl.² 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 A oznacza resztę o wzorze $-\text{CH}/\text{CH}/-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}$, albo resztę o wzorze 2 i w którym R oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, grupę arylońszalkilową zawierającą do 12 atomów węgla, której część aryłowa 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_1 oznacza wodór, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkenyloksylową lub niższą grupę alkanoilową zawierającą do 7 atomów węgla każda, chlorowcem lub grupą trójfluorometylową, R_2 oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, R_3 oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 3 atomów węgla, a X oznacza dwuwartościową resztę aldehydu lub ketonu albo grupę karbonylową, oraz ich soli.

Nowe związki posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Blokują one sercowe β -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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ siarczanu d/1 izoproterenolu, następnie związki te blokują naczyniowe

2

β -receptory, co wykazano u narkotyzowanego kota przez określenie antagonizmu w rozszerzeniu naczyń wywołanego dożylną dawką 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ siarczanu d/1 izoproterenolu, znoszanego dożylną dawką 3 mg/kg lub większą. Blokują sercowe β -receptory jak wykazano in vitro na izolowanych sercach świń morskich przy określeniu tachykardii wywołanej siarczanem d/1 izoproterenolu w ilości 0,005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a znoszonej przez nowe związki w stężeniach 0,02—2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Dalsze dane dotyczące właściwości związków o wzorze ogólnym 3 przedstawione są w następującej tablicy.

Nowe związki zatem mogą być stosowane jako kardioselektywne substancje przeciwdziałające stymulacji adrenergicznych β -receptorów, odpowiednie do stosowania przy arytmii i w chorobie Angina Pectoris. Mogą również być zastosowane jako cenne półprodukty do otrzymywania innych potrzebnych związków zwłaszcza aktywnych farmakologicznie.

Szczególnie wyróżniają się aminy o wzorze 1, w którym R oznacza grupę 1-metylo-2-fenyletylową lub przede wszystkim grupę III-rzęd.-butylową albo izopropylową. R_2 oznacza grupę metylową; R_3 oznacza zwłaszcza grupę 1,2-etylenową, korzystny jest zwłaszcza 1-[4-/2-metylotioetoksy/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, jak również związki wymienione w przykładach.

Według wynalazku związek o wzorze 1 otrzymuje się w taki sposób, że związek o wzorze 5,

Tablica

R_2	R	Zahamowanie często- skurczu wywołanego przez izoproterenol na wyizolowanych sercach świnek morskich ED 50 w $\mu\text{g/ml}$
$-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}/\text{CH}_3$ $-\text{OCH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ $\quad $ $\quad \text{CH}$	$-\text{CH}/\text{CH}_3/2$ tert.-Butyl $-\text{CH}/\text{CH}_3/2$ wzór 4 $-\text{CH}/\text{CH}_3/2$ $-\text{CH}/\text{CH}_3/2$ $-\text{CH}/\text{CH}_3/2$	0,14 0,4 0,19 ~3,0 0,13 0,23 0,17

w którym A i R_1 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $R_2 - S - R_3 - Z$, w którym Z oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową, a R_2 oraz R_3 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tę przeprowadza się w zwykły sposób, np. w obecności 25 środka wiążącego kwas, zwłaszcza środka kondensującego, który może tworzyć sól ze związkiem o wzorze 5, takiego jak alkohol metalu alkalicznego lub węgiel metalu alkalicznego. Reaktywną, 30 zestryfikowaną grupę hydroksylową stanowi zwłaszcza grupa hydroksylowa zestryfikowana mocnym nieorganicznym lub organicznym kwasem, przede wszystkim kwasem chlorowodorowym, takim jak kwas solny, kwas bromowodorowy lub 35 kwas jodowodorowy, poza tym kwasem siarkowym lub mocnym organicznym kwasem sulfonowym, takim jak mocny aromatyczny kwas sulfonowy, na przykład kwas benzenosulfonowy, kwas 4-bromobenzenosulfonowy lub kwas 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 otrzymywać na przykład zasadowe, obojętne lub mieszane sole ewentualnie także ich pół-jedno, półtora lub wielowodziany. Sole addycyjne nowych związków z kwasami można przeprowadzić w znany sposób w wolne związki na przykład za pomocą zasadowych związków 40 takich jak alkalia lub wymieniacze 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 45 chlorowodorowe, 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 50

pirogronowy, p-aminobenzoowy, benzoowy, antranilowy, p-hydroksybenzoowy, salicylowy lub embonowy, metanosulfonowy, hydroksyetano- sulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy.

Te lub inne sole nowych związków jak na przykład pikińniany mogą służyć także do oczyszczania otrzymanych wolnych zasad, przy czym przeprowadza się wolną zasadę w sól, wydzielając 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 odpowiednie ich sole.

Nowe związki można otrzymać w zależności od wyboru produktów wyjściowych i sposobu postępowania jako optyczne antypody, racematy lub 40 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 45 rozdzielić na dwa stereoisomery /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 50 drobnoustroju 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, 55 Dwu-o-toluiikwinowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego lub chinowego. Korzystnie izoluje się aktywne obie antypody.

Celowo stosuje się przy przeprowadzaniu sposobu według wynalazku takie produkty wyjściowe, które prowadzą do przyłączenia wybranej grupy 60 w produkcie końcowym, a szczególnie do opi-

sanych lub wyróżnionych produktów końcowych. Produkty wyjściowe są znane, lub w przypadku gdy są nowe, można je otrzymać znanymi metodami.

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 niereagują z nowymi związkami; jak na przykład woda, żelatyna, cukier mleczny, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, benzyloalkohole, guma arabska, polialkilenoglikole, wazelina, cholesteryna 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/ zawieszin lub emulsji. Ewentualnie poddaje się je sterylizacji i względnie lub zawierają one środki pomocnicze jak konserwujące, stabilizujące 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. 4,7 g 3-izopropiolo-5-4-hydroksyfenoksy/-metylo-oksazolidyny rozpuszcza się w 70 ml acetonu, 3 g węglanu potasu i 2,2 g chlorku 2-metylotio-etylowego ogrzewa się w ciągu 20 godzin, mieszając pod chłodnicą zwrotną. Po dodaniu następnego 1,5 g węglanu potasu i 1,1 g chlorku 2-metylotio-etylowego, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu dalszych 20—24 godzin. Następnie sący się i przesącza odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej przenosi się do 100 ml eteru i trzykrotnie ekstrahuje porcjami po 10 ml stężonego ługu sodowego. Fazę eterową suszy się, przesącza, odparowuje i pozostałość po odparowaniu destyluje w temperaturze 140—150°C/0,03 tora. Otrzymuje się 3-izopropiolo-5-4-2-metylotioetoksy/-fenoksymetylo]-oksazolidynę w postaci żółtawego oleju.

Przykład II. 4,5 g 1-4-hydroksyfenoksy/-2-hydroksy-3-izopropioloamino-propan poddaje się reakcji analogicznie jak w przykładzie I z 3,3 g chlorku 2-metylotioetylu i przerabia mieszaninę reakcyjną. Otrzymuje się 1-4-2-metylotioetoksy/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropioloaminopropan, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 102—103° /z butanonu/.

Przykład III. 22 g 1-4-hydroksyfenoksy/-2-hydroksy-3-III-rz.-butylo-amino-propan, 13 g węglanu potasu i 11 g chlorku 2-metylotioetylu ogrzewa się w 350 ml acetonu w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną podczas mieszania. Po 24 względnie 48 godzinach dodaje się ponownie po 13 g węglanu potasu i 11 g chlorku metyloetiotioetylowego i dalej ogrzewa. Po całkowitym czasie reakcji wynoszącym 60—70 godzin zawieszinę przesącza się, przesącza odparowuje, a pozostałość roz-

puszcza w 300 ml eteru. Roztwór eterowy przemawia się najpierw 3 krotnie porcjami po 10 ml stężonego ługu sodowego, a następnie porcjami po 75 ml 2n kwasu solnego, dwukrotnie ekstrahuje. Połączone kwaśne ekstrakty, alkalizuje się stężonym wodorotlenkiem sodu /do pH około 10/ i dwukrotnie ekstrahuje porcjami po 100 ml eteru. Po oddestylowaniu eteru otrzymuje się surowy 1-4-2-metylotioetoksy/-fenoksy]-2-hydroksy-3-III-rz.-butyloamino-propan.

Przykład IV. 22,5 g 1-4-hydroksyfenoksy/-2-hydroksy-3-izopropiolo-amino-propan, 18,7 g chlorku 2-III-rz.-butyloetio-etylu i 17 g węglanu potasu w 300 ml acetonu miesza się w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po czym ponownie dodaje się takie same ilości węglanu potasu i chlorku 2-III-rz.-butyloetio-etylu i ogrzewa w ciągu następnych 24 godzin. Postępując jak w przykładzie I otrzymuje się 1-4-2-III-rz.-butyloetioetoksy/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropioloamino-propanu w postaci oleju, który destyluje w temperaturze 150—160°/0,01 tora dodając obojętny fumaran o temperaturze topnienia 127—128° /z acetonu/.

Przykład V. Z 22,5 g 1-4-hydroksyfenoksy/-2-hydroksy-3-izopropioloamino-propan i 40 g węglanu potasu i 37 g chlorku 2-etylotio-etylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie IV 1-4-2-etylotioetoksy/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropiolo-amino-propan w postaci oleju, który destyluje się w temperaturze 150—155°/0,02 tora. Jego chlorowodorek topi się w temperaturze 86—88° /z mieszaniny izopropanol-eter/.

Przykład VI. Analogicznie jak w przykładzie IV otrzymuje się z 22,5 g 1-4-hydroksyfenoksy/-2-hydroksy-3-izopropioloamino-propanu, 25 g siarczku 2-chloropropiolo/-metylu i 28 g węglanu potasu 1-4-1-metylo-2-metylotio-etoksy/-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropioloamino-propan w postaci oleju, który destyluje w temperaturze 150—155°/0,02 tora. Jego obojętny fumaran topi w temperaturze 113° /z mieszaniny izopropanol-eter/.

Przykład VII. 22 g 1-4-hydroksyfenoksy/-2-hydroksy-3-[1-metylo-3-fenilo-propylo/amino]-propanu, 8,5 g siarczku 2-chloroetylo-metylu i 11 g węglanu potasu ogrzewa się w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia. Po dodaniu różnych ilości siarczku 2-chloroetylo-metylu i węglanu potasu, ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w ciągu następnych 18 godzin. Po przesączeniu i odparowaniu przesącza pod próżnią otrzymuje się olej, który chromatografuje się na 600 g żelu krzemionkowego. Po elucji benzenem zawierającym 5% metanolu, następnie benzenem zawierającym 20% metanolu, otrzymuje się w ostatniej frakcji czysty 1-4-2-metylotioetoksy/-fenoksy]-2-hydroksy-3-[3'-fenilo-1'-metylopropylo/-amino]-propan, którego chlorowodorek topi się w temperaturze 154—156°/od 148° zwęglą się /z mieszaniny metanol-aceton/.

Przykład VIII. Analogicznie jak w przykładzie I z 5-4-hydroksyfenoksy/-metylo]-3-izopropiolo-oksazolidinonu-2/ otrzymanego przez dobenzylowanie 5-4-benzylo-oksy-fenoksy/-metylo]-3-izopropiolo-oksazolidinonu-2/ za pomocą katalizatora pallad-węgiel-wodór i chlorku 2-metylotio-

etylu otrzymuje się 5-{{4-/2-metylotioetoksy/-fenoksy]-metylo}-3-izopropyllooksazolidynu-/2/ o temperaturze topnienia 77—78° /z mieszaniny octan etylu/eter naftowy/.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w którym A oznacza resztę o wzorze $-\text{CH}/\text{OH}/-$ $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}$ albo resztę o wzorze 2, w którym R oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, grupę arylo — niższą alkilową 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_1 oznacza wodór, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkenylową, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkenyloksylową lub niższą grupę alkanoilową zawierającą do 7 atomów węgla każda, chlorowcem lub grupą trójfluorometylową, R_2 oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, R_3 oznacza niższą grupę alkilenową zawierającą do 3 atomów węgla, a X oznacza dwuwartościową resztę aldehydu lub ketonu albo grupę karbonylową, oraz ich soli, zna-

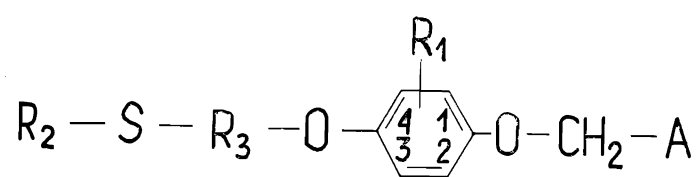
mienny tym, że związek o wzorze 5, w którym A i R_1 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $\text{R}_2-\text{S}-\text{R}_3-\text{Z}$, w którym Z oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową, a R_2 oraz R_3 mają wyżej podane znaczenie, i ewentualnie związki o wzorze 1, otrzymane w postaci mieszaniny izomerów, rozdziela się na czyste izomery, i/lub otrzymane racematy rozdziela się na antypody optyczne, i/lub otrzymane wolne zasady o wzorze 1 przekształca się w ich sole, lub otrzymane sole przekształca się w wolne zasady.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związek o wzorze $\text{R}_2-\text{S}-\text{R}_3-\text{Z}$, w którym reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową stanowi grupę hydroksylową, zestryfikowaną kwasem chlorowcowodorowym, kwasem siarkowym lub kwasem sulfonowym.

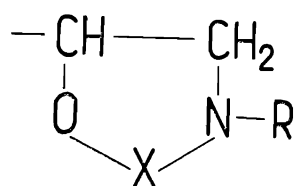
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności zasadowego środka kondensującego i/lub przy nadmiarze aminy.

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

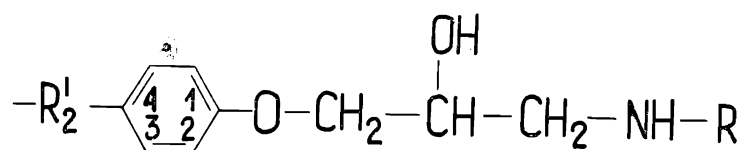
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek wyjściowy o wzorze 5 stosuje się w postaci soli.



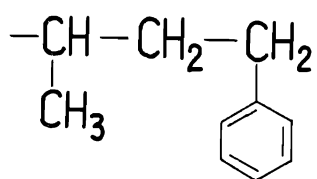
Wzór 1



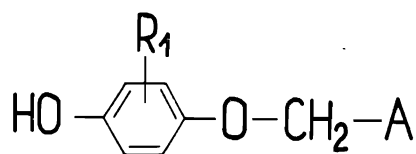
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5