



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.01.71 (P. 178940)

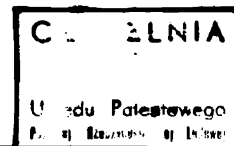
Pierwszeństwo: 13.11.70 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 16.10.1978

MKP C07c 93/06
C07c 127/12

Int. Cl.²
C07C 93/06
C07C 127/00



Twórca wynalazku _____

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

Sposób wytwarzania nowych ureidofenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych ureido-2-hydroksy-3-aminopropanów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 oznacza grupę metylową lub cykloheksylową lub też R_1 i R_2 razem z atomem azotu oznaczają resztę morfolinową, R_3 oznacza alifatyczną węglowodorową resztę o 1—7 atomach węgla, R_4 oznacza atom wodoru, niższy alkenyl o 2—4 atomach węgla, lub atom chlorowca, przy czym reszta ureidowa znajduje się w położeniu meta- lub para do reszty podstawionej rodnikiem R_3 oraz ich soli.

Nowe związki posiadają cenne własności farmakologiczne. Hamują one kardioselektywnie β -receptory, jak wykazano w badaniach na zwierzętach, na przykład w dawkach dożylnych 0,1—1 mg/kg podawanych kotom narkotyzowanym pentobarbitaliem w teście izoproterenolo-technykardialnym, przy dożylnych dawkach w ilości większej niż 10 mg/kg na kotach narkotyzowanych przez zahamowanie izoproterenolowego rozszerzenia naczyń, na izolowanym sercu świnki morskiej według Langendorffa w stężeniu około 0,3—3 μ /ml przez zahamowanie technykardii izoproterenolowej (blokada β -receptorów kardialnych) 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 pośred-

2

nimi dla otrzymania innych wartościowych produktów, zwłaszcza związków czynnych farmakologicznie.

Szczególnie cenne ze względu na własności farmakologiczne są związki o wzorze 1, jak 1-(p-N'N'-dwumetylo-ureido(-fenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, 1-[m-N'N'-dwumetyloureido(-fenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, 1-[o-allilo-p-N'N'-dwumetyloureido(-fenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, a szczególnie 1-(o-chloro-p-N'N'-dwumetyloureido(-fenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, które przykładowo, przy dożylniej dawce 0,1—1 mg/kg kota, pod narkozą pentobarbitalową, hamują tachykardię izoproterenolową (0,5 μ /kg dożylnie), a przy dożylniej dawce ponad 10 mg/kg u kota w narkozie pentobarbitalowej hamują izoproterenolowe rozszerzenie naczyń (0,5 μ /kg dożylnie) w stężeniach od 0,3—3 μ /ml hamują na izolowanym sercu świnki morskiej (wg Langendorffa) tachykardię izoproterenolową (0,005 μ /ml) blokada kardialnych (β -receptorów), jak również blokują w dawkach dożylnych od 5—30 mg/kg narkotyzowanego kota β -receptory naczyniowe.

Nowe związki wytwarza się metodami w zasadzie znanymi. I tak na przykład zasadę Schiffa o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_4 mają wymienione wyżej znaczenie, a ugrupowanie $=C(R_3)(R_5)$ ma takie znaczenie jak symbol R_3 , przy czym reszta ureidowa znajduje się w położeniu meta- lub para-

do eterowego atomu tlenu albo ich sole można uwodornić katalitycznie i jeśli zachodzi potrzeba wytworzoną mieszaninę izomerów rozdziela się na izomery i/lub wytworzone racematy rozdziela się na optyczne antypody i/lub wolne zasady przekształca się w ich sole lub wytworzone sole przekształca się w wolne zasady. Uwodornienie przeprowadza się w zwykły sposób za pomocą katalitycznego uwodnorodowania wodorem w obecności palladu, tlenku platyny lub niklu Raney'a. Przy wodorowaniu należy uważać aby nie zostały zastosowane inne zdolne do redukcji grupy, zwłaszcza grupy mocznika.

Zależnie od warunków procesu i materiałów wyjściowych otrzymuje się materiały końcowe w formie wolnej lub w formie ich soli addycyjnych z kwasami. I tak mogą być na przykład wytworzone zasadowe, neutralne lub mieszane sole, ewentualnie również ich hemi-, mono-, sesqui- lub poli-hydraty. Sole addycyjne nowych związków z kwasami mogą być znanymi metodami przekształcone w wolne związki, na przykład środkami zasadowymi, jak alkali lub wymiennicami jonowymi. Z drugiej strony wytworzone 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, kwasy karboksylowe lub sulfonowe, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne, 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-p-aminosalicylowy, kwas embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy; kwas halogenobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy.

Otrzymane mieszaniny izomerów (racematów) mogą być rozdzielone na podstawie różnic fizyko-chemicznych ich składników w znany sposób na oba stereoizomerycznie (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 rozdzielenie 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 L-formy kwasu winowego, kwasu dwu-o-toluilowinowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego lub chinowego. Korzystne jest izolowanie bardziej czynnego z obu antypodów.

W sposobie 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 odpowiednio organiczne lub nieorganiczne, stałe lub płynne nośniki. Dla wytwarzania preparatów stosuje się takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak na przykład woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma arabska, glikole polietylenowe, wazelina, cholesterol i inne znane nośniki środków leczniczych.

Preparaty farmaceutyczne można wytwarzać w postaci na przykład tabletek, drażetek, kapsulek, czopków, maści, kremów lub w formie ciekłej jako roztwory na przykład jako eliksir lub syrop, zawiesina lub emulsje, 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 również zastosowanie w medycynie weterynaryjnej, są otrzymywane znanymi metodami.

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

Przykład I. 15 g 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksyl]-2-hidroksy-3-amino-propanu ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin i 150 ml acetonu. Następnie roztwór zagęszcza się, dodaje z 2 g palladu na węglu (10 procentowy): poddaje się wodorowaniu pod normalnym ciśnieniem. Po zakończeniu pochłaniania wodoru odsąca się katalizator, a przesącz odparowuje się do sucha.

Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml 2n kwasu solnego, odsąca się nierozpuszczalną pozostałość i ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Fazę wodną alkalinizuje się 2n ługiem sodowym i ekstrahuje się ponownie chlorkiem metylenu. Po odparowaniu pozostaje 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksyl]-2-hidroksy-3-izopropylamino-propan, który po przekrystalizowaniu z benzenu topnieje w temperaturze 138—139°.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I przez katalityczne uwodornienie w obecności palladu na węglu aktywnym można wytworzyć następujące związki:

z 1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureidofenoksyl)-2-hidroksy-3-aminopropanu i acetonu

1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksyl]-2-hidroksy-3-izopropylamino-propan o temperaturze topnienia 130°,

z 1-[o-allylo-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksyl]-2-hidroksy-3-aminopropanu i acetonu

1-[o-allilo-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan, o temperaturze topnienia 110—112°,
 z 1-[m-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-aminopropanu i acetonu
 1-[m-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan o temperaturze topnienia 130°,
 z 1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-hydroksy-3-aminopropanu i acetonu
 1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan o temperaturze topnienia 163°C,
 z 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-aminopropanu i acetonu
 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylamino-propan o temperaturze topnienia 153—155°C, oraz
 z 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-aminopropanu i acetonu
 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan o temperaturze topnienia 156—158,5°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych ureidofenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 oznacza grupę metylową lub cykloheksylową lub też R_1 i R_2 razem z atomem azotu oznaczają resztę morfoliny, R_3 oznacza alifatyczną ewentualnie rozgałęzioną węglowodorową resztę o 1—7 atomach węgla, a R_4 oznacza atom wodoru lub niższy alkenyl o 2—4 atomach węgla albo atom chlorowca, przy czym reszta ureidowa znajduje się w położeniu meta- lub para do reszty podstawionej rodnikiem R_3 oraz ich soli, **znamienny tym**, że zasadę Schiffa o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a ugrupowanie $=CR_5R_6$ ma takie znaczenie jak R_3 , we wzorze 1, przy czym grupa ureidowa umiejscowiona jest w położeniu meta- lub para- do eterowego atomu tlenu albo ich sole poddaje się katalitycznemu uwodornieniu i jeśli zachodzi potrzeba wytworzenia mieszaninę izomerów rozdziela się na czyste izomery i/lub wytworzone racematy rozdziela się na optyczne antypody i/lub wytworzone

wolne zasady przekształca się w ich sole albo wytworzone sole przekształca się w wolne zasady.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylidenoiminopropan poddaje się katalitycznej redukcji w obecności palladu osadzonego na węglu i otrzymuje 1-[o-chloro-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylidenoiminopropan poddaje się katalitycznej redukcji w obecności palladu i otrzymuje 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

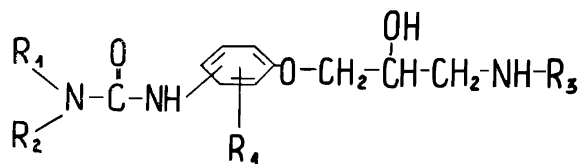
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[o-allilo-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylidenoiminopropan poddaje się redukcji w obecności palladu osadzonego na węglu i otrzymuje 1-[o-allilo-p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[m-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylidenoiminopropan poddaje się redukcji w obecności palladu osadzonego na węglu i otrzymuje 1-[m-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

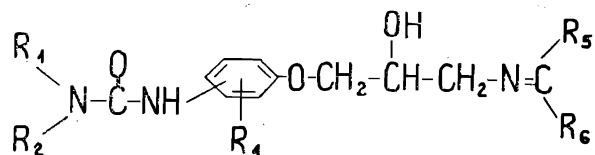
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylidenoiminopropan poddaje się katalitycznej redukcji w obecności palladu osadzonego na węglu i otrzymuje 1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylidenoiminopropan poddaje się katalitycznej redukcji w obecności palladu osadzonego na węglu i otrzymuje 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

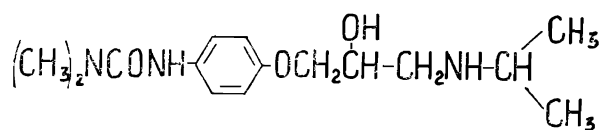
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylidenoiminopropan poddaje się redukcji w obecności palladu osadzonego na węglu i otrzymuje 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3