

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91732

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 21.12.71 (P. 174822)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP C07c 127/16
C07c 129/12

Int. Cl.² C07C 127/19
C07C 129/12

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
ul. Krakowska 10, Łódź

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych guanidynofenyloczynnika

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych guanidynofenyloczynnika o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik etylowy, R^2 oznacza rodnik bromofenyloczynny a grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta, lub R^1 oznacza rodnik izopropylowy, izobutyloczynny, izopentylowy lub fenyloczynny, R^2 oznacza rodnik chlorofenyloczynny, bromofenyloczynny, nitrofenyloczynny, etoksyfenyloczynny lub toliloczynny i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta lub para, lub R^1 oznacza rodnik chlorofenyloczynny, R^2 oznacza rodnik alkilowy o 3–10 atomach węgla i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta, lub R^1 oznacza rodnik chlorofenyloczynny lub toliloczynny, R^2 oznacza rodnik fenyloczynny lub o-chlorofenyloczynny i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji para, oraz farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami.

Nowe związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują aktywność przeciwwirusową, zwłaszcza przeciwko wirusom wywołującym stany zapalne nosa.

Odpowiednim rodnikiem chlorofenyloczynnym oznaczonym symbolem R^1 jest np. rodnik 4-chlorofenyloczynny, a odpowiednim rodnikiem chlorofenyloczynnym o symbolu R^2 jest np. rodnik 2-, 3- lub 4-chlorofenyloczynny.

Odpowiednim rodnikiem bromofenyloczynnym, nitrofenyloczynnym, etoksyfenyloczynnym i toliloczynnym o symbolu R^2 jest np. rodnik 4-bromofenyloczynny, 4-nitrofenyloczynny, 4-etoksyfenyloczynny, i 4-toliloczynny, a odpowiednim rodnikiem alkilowym o 3–10 atomach węgla o symbolu R^2 jest np. rodnik alkilowy o 4–8 atomach węgla, taki jak rodnik n-butyloczynny, izobutyloczynny lub n-oktyloczynny.

Odpowiednimi solami addycyjnymi powyższych związków z kwasami są np. sole z kwasami nieorganicznymi, takie jak chlorowodorki, siarczany, fosforany lub z kwasami organicznymi, takie jak octany, benzoesany, winiany, adypiniany, mleczańskie, cytryniany, glikoniany, szczawiany, bursztyniany lub sole z kwasem sulfonowym, np. metanosulfoniany lub p-toluenosulfoniany.

Korzystną grupą związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1, w którym

rodnik R^1 oznacza rodnik izobutyłowy, R^2 oznacza rodnik chlorofenyłowy, bromofenyłowy, nitrofenyłowy, etoksyfenyłowy lub toliłowy i grupa $NHCONHR^2$ występuje w pozycji meta, przy czym szczególnie korzystnymi związkami są:

1-(3-etyloguanidyno)-3-(3-p-bromofenyloureido)-benzen,
1-(3-izopropyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-m-chlorofenyloureido)-benzen,
1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-bromofenyloureido)-benzen,
1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-ponitrofenyloureido)-benzen,
1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-toliloureido)-benzen,
1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-etoksyfenyloureido)-benzen,
1-(3-fenyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
1-(3-p-chlorofenyloguanidyno)-3-(3-n-butyloureido)-benzen,
1-(3-p-chlorofenyloguanidyno)-3-(3-izobutyloureido)-benzen,
1-(3-p-chlorofenyloguanidyno)-3-(3-n-oktyloureido)-benzen,
1-(2-izopropyloguanidyno)-4-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
1-(3-izobutyloguanidyno)-4-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen,
1-(3-izopentyloguanidyno)-4-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen
i 1-(3-izobutyloguanidyno)-4-(3-p-toliloureido)-benzen.

Sposób wytwarzania według wynalazku nowych pochodnych guanidynofenyłomocznika o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, polega na tym, że poddaje się utlenieniu związek tioureidowy o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie i wytworzony związek ewentualnie przetwarza się na sól addycyjną z kwasem.

Reakcję utleniania związku tioureidowego prowadzi się za pomocą dowolnego, znanego środka stosowanego w reakcjach utleniania pochodnych tiomocznika do odpowiednich pochodnych mocznika, np. przez działanie tlenkiem rtęci, sulfotlenkiem metylu. Reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku, np. w etanolu, w temperaturze pokojowej, korzystnie w temperaturze 25–100°C.

Związek tioureidowy o ogólnym wzorze 2 stosowany jako związek wyjściowy, otrzymuje się z łatwo dostępnych związków stosując znane reakcje chemiczne, np. przez poddanie reakcji aminy o ogólnym wzorze 3 z izotiocyjanianem o ogólnym wzorze R^2NCS , w których to wzorach R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie.

Jak już podano wyżej, nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują aktywność przeciwko wirusom wywołującym stany zapalne nosa, zwłaszcza katar u ludzi. Aktywność nowych związków określono na podstawie badań hodowli tkankowej embrionalnych komórek płucnych u ludzi.

Stwierdzono, że związki te o stężeniu poniżej 12,5 µg/ml działają hamująco na rozwój co najmniej 24 różnych odmian wirusów wywołujących stany zapalne nosa i nie stwierdzono ubocznego działania toksycznego na komórki badanej tkanki. Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą mieć zastosowanie jako substancje czynne w preparatach farmaceutycznych w postaci tabletek, pastylek, kapsułek, roztworów lub zawiesin wodnych lub olejowych, emulsji, kropli do nosa, płynów do rozpylania i aerozoli, preparatów do waczenia i innych, przez wprowadzenie jednego lub kilku z wyżej określonych związków do odpowiednich zarobek stosowanych w określonym rodzaju leków. Preparaty farmaceutyczne zawierające nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku tworzą korzystnie odpowiedni poziom wirusobójczy w częściach ciała, w których występuje rozwijanie się wirusów wywołujących stany zapalne, takie jak stany zapalne nosa, jamy ustnej, gardła i oskrzeli. Wirusobójcze działanie występuje zarówno przez stosowanie związku bezpośrednio do określonej części ciała, jak i pośrednio, w stosowaniu doustnym, przez wytworzenie dostatecznego poziomu we krwi związku przeciwwirusowego.

Korzystnymi preparatami do bezpośredniego stosowania są np. pastylki ulegające powolnemu rozpuszczaniu w ustach i umożliwiające w ten sposób przemywanie jamy ustnej i łączących się kanałów rozpuszczonym składnikiem czynnym, a także płukanki do nosa, np. w postaci roztworu związku przeciwwirusowego w obojętnej farmaceutycznie dopuszczalnej cieczy, stosowanego do inhalacji i odkładania substancji czynnej w kanałach nosowych i oskrzelowych.

Na ogół tabletki lub pastylki zawiera 25–250 mg związku przeciwwirusowego i w normalnych warunkach stosowania w celu profilaktycznym lub podczas przeziębienia albo kataru używa się u osób dorosłych 2–4 tabletki/dzień zawierające do 50 mg składnika czynnego, w dawce dziennej 100–200 mg.

Odpowiednie płyny do inhalacji zawierają 10–50 mg związku przeciwwirusowego w 1 ml cieczy i w celu profilaktycznym lub podczas przeziębienia albo kataru stosuje się inhalację tym płynem, 3–6 razy dziennie po 0,1 ml płynu, to jest 1–5 mg związku przeciwwirusowego za każdym razem, w dawce dziennej 3–30 mg dla osób dorosłych.

Preparaty farmaceutyczne oprócz związków wytwarzanych sposobem według wynalazku mogą również zawierać inne środki, takie jak zmniejszające przekrwienie, przeciwgorączkowe i antyseptyczne.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w postaci preparatów farmaceutycznych jako środki profilaktyczne przy bezpośrednim kontakcie z osobami zakażonymi wirusami wywołującymi stany zapalne nosa.

Podawanie osobom zakażonym środków zawierających związki wytwarzane sposobem według wynalazku w wielu przypadkach nie będzie łagodzić objawów towarzyszących chorobie, ponieważ podczas występujących objawów choroby infekcja jest już w pełni rozwinięta, lecz stosowanie leku zabezpiecza inne osoby przed zakażeniem.

Sposób według wynalazku objaśniają niżej podane przykłady, lecz nie ograniczają jego zakresu.

Przykład I. W 30 ml suchego sulfotlenku metylowego zawierającego 1,72 g kwasu p-toluenosulfonowego rozpuszczono 4,12 g chlorowodoru 1-(4-chlorofenilo)-3-(3-izobutylotiureido)-fenyloguanidyny i otrzymany roztwór mieszane w temperaturze pokojowej w ciągu 48 godzin, po czym przesączono, w celu usunięcia wytrąconej siarki. Przesącz zatężono przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, 20 ml sulfotlenku metylowego, następnie pozostałość rozcieńczono 150 ml wody. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i po wysuszeniu przeprowadzono go dwukrotnie w roztwór wodny i w każdym razem ponownie wytrącono eterem naftowym o temperaturze wrzenia 60–80°C. Otrzymany osad przekrystalizowano dwukrotnie z małej objętości absolutnego etanolu i otrzymano p-toluenosulfonian 1-(4-chlorofenilo)-3-(3-izobutyloureido)-fenyloguanidyny o temperaturze topnienia 221–223°C, który przeprowadzono znanymi metodami w chlorowodorek o temperaturze topnienia 207–209°C.

Przykład II. Powtórzono proces opisany w przykładzie I, lecz z tą różnicą, że zamiast chlorowodoru 1-(4-chlorofenilo)-3-(3-izobutylotiureido)-fenyloguanidyny użyto odpowiednie związki tiureidowe, o ogólnym wzorze 2 i otrzymano nowe pochodne guanidynofenylomocznika o ogólnym wzorze 4, stanowiące chlorowodorek związków o ogólnym wzorze 1, w których to wzorach znaczenie symboli R^1 i R^2 oraz charakterystykę otrzymanych związków podano w tablicy.

Rodnik		Pozycja podstawników w pierścieniu	Rozpuszczalnik do krystalizacji	Temperatura topnienia chlorowodoru °C
R^1	R^2			
1	2	3	4	5
Izopropylowy	p-chlorofenylowy	m	etanol	224–225
Izobutylowy	p-chlorofenylowy	m	—	212
Izopropylowy	p-chlorofenylowy	p	etanol	193–194
Izobutylowy	p-chlorofenylowy	p	etanol	175–177
Izopentylowy	p-chlorofenylowy	p	etanol	190–191
Izopentylowy	p-tolilowy	m	metanol/octan etylu	227–230
Izobutylowy	p-tolilowy	m	etanol	197–196
Izobutylowy	p-tolilowy	p	metanol/woda	223–225
p-chlorofenylowy	p-butylowy	m	etanol/eter naftowy	199–201
p-chlorofenylowy	n-oktylowy	m	etanol/eter naftowy	180–183
p-chlorofenylowy	o-chlorofenylowy	p	etanol/eter naftowy	170–175
p-tolilowy	fenylowy	p	etanol/eter naftowy	236–238
Fenylowy	p-chlorofenylowy	m	etanol	210–214
Etylowy	p-bromofenylowy	m	metanol	231–234
Izobutylowy	m-chlorowy	m	metanol/octan etylu	218
Izobutylowy	o-chlorofenylowy	m	metanol	202
Izobutylowy	p-bromofenylowy	m	metanol/octan etylu	216–218
Izobutylowy	p-nitrofenylowy	m	metanol/octan etylu	239–241
Izobutylowy	p-etoksyfenylowy	s m	etanol/eter naftowy	166–167

Przykład III. Zawiesinę 33,2 g chlorowodoru 1-(3-izobutylotioureido)-3-(3-p-chlorofenylioureido)-benzenu w octanie etylu energicznie mieszano w temperaturze pokojowej z roztworem 4 g wodorotlenku sodu w 200 ml wody destylowanej aż do całkowitego rozpuszczenia substancji stałej. Po rozwarstwieniu mieszaniny oddzielono warstwę organiczną i mieszano ją w roztworze 11,9 g laktonu kwasu glikonowego w 250 ml wody destylowanej, w ciągu 16 godzin. Z oddzielonej warstwy wodnej, po odparowaniu przez liofilizację, otrzymano glikonian 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenylioureido)-benzenu, który po krystalizacji z małej objętości bezwodnego etanolu miał temperaturę topnienia 144–146°C.

Przykład IV. Do roztworu 1,0 g chlorowodoru 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenylioureido)-benzenu w 10 ml sulfotlenku metylowego dodano 2 ml wody, po czym do otrzymanego roztworu dodano 0,58 g żółtego tlenku rtęci i mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 60 godzin. Wytrącony osad odsączono, przesącz wiano do 50 ml wody i wytrącony osad ogrzewano z 5 ml etanolu w temperaturze wrzenia, po czym odsączono. Pozostałość, otrzymaną po odparowaniu przesączu, poddano preparatywnemu oczyszczeniu chromatografią cienkowarstwową stosując do rozwinięcia chromatogramu mieszaninę toluenu, etanolu, octanu etylu i wody amoniakalnej c.g. 0,880, w proporcji objętościowej odpowiednio jak 6 : 6 : 2 : 1. Pasma odpowiadające żadanemu związkowi (zidentyfikowane przez zabarwienie na kolor pomarańczowo-brązowy po spryskaniu siarczanem ceru i przez absorpcję w nadfiolecie) wydzielono i poddano eluowaniu, stosując jako eluent 70 ml powyższej mieszaniny. Eluat odparowano do suchości i pozostałość rozpuszczono w octanie etylu, następnie otrzymany roztwór zadano nadmiarem eterowego roztworu chlorowodoru i dodano nadmiar suchego eteru. Wytrącony chlorek amonowy odsączono i przesącz odparowano do suchości. Pozostałość rozpuszczono w małej ilości octanu etylu, przemyto dwukrotnie wodą, wysuszono siarczanem magnezu i zadano nadmiarem eteru naftowego i temperaturze wrzenia 60–80°C.

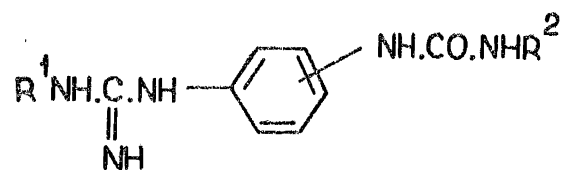
Po odsączeniu wytrącającego się powoli osadu i wysuszeniu, otrzymano chlorowodorek 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenylioureido)-benzenu o temperaturze topnienia 209–212°C.

Zastrzeżenia patentowe

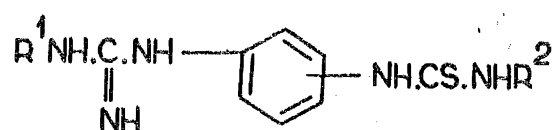
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych guanidynofenylo-mocznika o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik etylowy, R^2 oznacza rodnik bromofenyłowy a grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta, lub R^1 oznacza rodnik izopropylowy, izobutyłowy, izopentylowy lub fenyłowy, R^2 oznacza rodnik chlorofenyłowy, bromofenyłowy, nitrofenylowy, etoksyfenylowy lub toliłowy i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta lub para, lub R^1 oznacza rodnik chlorofenyłowy, R^2 oznacza rodnik alkilowy o 3–10 atomach węgla i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta, lub R^1 oznacza rodnik chlorofenyłowy lub toliłowy, R^2 oznacza rodnik fenyłowy lub o-chlorofenyłowy i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji para, z n a m i e n n y t y m, że poddaje się utlenianiu związek tioureidowy o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie po czym wytworzony związek ewentualnie przetwarza się na sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję utleniania prowadzi się za pomocą tlenku rtęci.

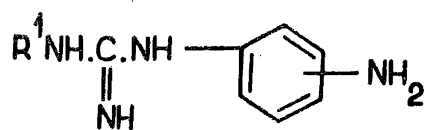
3. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję utleniania prowadzi się za pomocą sulfotlenku metylu.



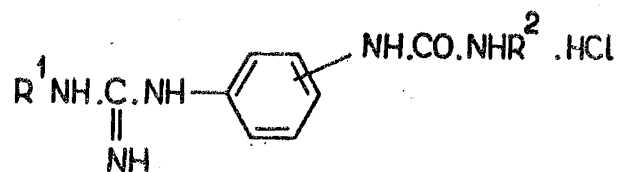
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4